

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta obsahuje 850 mg metformíniumchloridu, saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 2,5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta obsahuje 1 000 mg metformíniumchloridu, saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 2,5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 48 mg laktózy (bezvodéj).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním (tableta).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Béžová, bikonvexná, oválna tableta s rozmermi 11 x 21 mm, s vyrazeným „3005“ na jednej strane.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Zelená, bikonvexná, oválna tableta s rozmermi 11 x 21 mm, s vyrazeným „3002“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Qtrilmet je indikovaný dospelým vo veku 18 rokov a starším s diabetes mellitus 2. typu:

- na zlepšenie kontroly glykémie, keď metformín so sulfonylureou (SU) alebo bez nej a saxagliptínom alebo dapagliflozínom neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie.
- keď už sú liečení metformínom a saxagliptínom a dapagliflozínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Každá tableta obsahuje fixnú dávku metformínu, saxagliptínu a dapagliflozínu (pozri časť 2). Ak nie je dostupná vhodná sila Qtrilmetu, namiesto kombinácie s riadeným uvoľňovaním sa majú použiť jednotlivé zložky.

Maximálna odporúčaná denná dávka Qtrilmetu je 2 000 mg metformínu/5 mg saxagliptínu/10 mg dapagliflozínu.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dvojkombináciou bud' saxagliptínu alebo dapagliflozínu a metformínu

Pacienti majú dostať celkovú dennú dávku Qtrilmetu zodpovedajúcu 5 mg saxagliptínu, 10 mg dapagliflozínu plus celkovú dennú dávku metformínu alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku, ktorú už pacient užíva. Dávka sa má užiť perorálne vo forme dvoch tabliet, jedenkrát denne, zakaždým v rovnakom čase, s jedlom.

Prechod z jednotlivých tabliet metformínu, saxagliptínu a dapagliflozínu

Pacienti, ktorí prechádzajú z jednotlivých tabliet s obsahom metformínu, 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu na Qtrilmet majú dostať rovnakú dennú dávku metformínu, saxagliptínu a dapagliflozínu, ktorú už pacient užíva, alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu. Dávka sa má užiť perorálne vo forme dvoch tabliet, jedenkrát denne, zakaždým v rovnakom čase, s jedlom.

Prechod z metformínu s okamžitým uvoľňovaním na metformín s riadeným uvoľňovaním

U pacientov prechádzajúcich z metformínu s okamžitým uvoľňovaním na metformín s riadeným uvoľňovaním má dávka Qtrilmetu poskytovať metformín v dávke, ktorú už pacient užíva alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku (pozri časti 5.1 a 5.2).

Vynechané dávky

Ak pacient vynechá dennú dávku a do ďalšej dávky je ≥ 12 hodín, dávka sa má užiť. Ak pacient vynechá dennú dávku a do ďalšej dávky je < 12 hodín, vynechaná dávka sa má preskočiť a ďalšiu dávku má pacient užiť v obvyklom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Vzhľadom na to, že u starších pacientov (≥ 65 rokov) je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, so stúpajúcim vekom sa má tento liek používať s opatrnosťou. Na pomoc pri prevencii laktátovej acidózy spojennej s metformínom, obzvlášť u starších pacientov, je potrebné sledovanie funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4). Pri tomto lieku sa má vziať do úvahy aj riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 5.2). Vzhľadom na obmedzenú terapeutickú skúsenosť s týmto liekom u pacientov vo veku 75 rokov a starších sa začatie liečby u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, GFR 60 – 89 ml/min, sa neodporúča žiadna úprava dávky Qtrilmetu.

Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a následne aspoň jedenkrát ročne sa má vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb sa má funkcia obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3 - 6 mesiacov.

Tento liek sa nemá používať u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pacienti s GFR < 60 ml/min (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2). Tento liek je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min (pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia až < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Dávka Qtrilmetu sa užíva perorálne jedenkrát denne, zakaždým v rovnakom čase, s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom. Každá tableta sa má prehltnúť vcelku.

Občas sa neúčinné zložky tohto lieku vylúčia stolicou ako mäkká, hydratovaná hmota, ktorá môže pripomínať pôvodnú tabletu.

4.3 Kontraindikácie

Qtrilmet je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, so závažnou reakciou z precitlivenosti na ktorýkoľvek inhibitor dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4) alebo ktorýkoľvek inhibitor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) v anamnéze, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému (pozri časti 4.4, 4.8 a 6.1);
- s akýkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza) (pozri časti 4.4 a 4.8);
- s diabetickou prekómou (pozri časť 4.4);
- so závažným zlyhaním obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2);
- s akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako sú:
 - o dehydratácia,
 - o závažná infekcia,
 - o šok;
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako sú:
 - o zlyhávanie srdca alebo zlyhanie dýchania,
 - o nedávny infarkt myokardu,
 - o šok;
- s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2);
- s akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorepiračnom ochorení, či sepe. Kumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (silná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie Qtrilmetu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidové antiflogistiká [NSA]), sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia majú byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať Qtrilmet a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu presahujúce 5 mmol/l a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených SGLT2 inhibítormi, vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l. Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach dapagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických príznakov, ako sú nevoľnosť, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba Qtrilmetom okamžite ukončiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli veľkým chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby Qtrilmetom sa majú zväžiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou betabuniiek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať SGLT2 inhibítory s opatrnosťou.

Obnovenie liečby SGLT2 inhibítormi u pacientov s anamnézou DKA počas liečby SGLT2 inhibítormi sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a eliminovaný iný jednoznačný spúšťač faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s diabetom 1. typu neboli stanovené a Qtrilmet sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu. V štúdiách s diabetes mellitus 1. typu s dapagliflozínom sa DKA hlásila s častou frekvenciou.

Sledovanie funkcie obličiek

Účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne je nedostatočná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). U osôb so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pacienti s GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel osôb liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie zvýšenia kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzie. Qtrilmet sa preto nemá používať u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pacienti s GFR < 60 ml/min). Tento liek sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD).

Metformín sa vylučuje obličkami a stredne závažná až závažná insuficiencia obličiek zvyšuje riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Sledovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- pred začatím liečby týmto liekom a následne v pravidelných intervaloch (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2);
- pred začatím súbežného užívania liekov, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek a následne v pravidelných intervaloch (pozri časť 4.5);

- pri funkcii obličiek s hladinami GFR približujúcimi sa k stredne závažnej poruche funkcie obličiek a u starších pacientov, aspoň 2- až 4-krát ročne. Ak funkcia obličiek klesne pod GFR < 60 ml/min, liečba sa má ukončiť.

Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a túto liečbu je potrebné dočasne prerušiť v prípade výskytu stavov, ktoré menia funkciu obličiek (pozri časti 4.3).

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. V situáciách, v ktorých môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku antihypertenzívnej liečby alebo liečby diuretikami alebo na začiatku liečby NSA, je potrebná osobitná opatrnosť.

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu, hypotenziou a/alebo s nerovnováhou elektrolytov

Vzhľadom na mechanizmus účinku dapagliflozínu Qtrilmet zvyšuje diurézu spojenú s miernym poklesom krvného tlaku (pozri časť 5.1), ktorá môže byť výraznejšia u pacientov s vysokými koncentraciami glukózy v krvi.

Tento liek sa neodporúča používať u pacientov s rizikom deplécie objemu (napr. pacienti užívajúci slučkové diuretiká) (pozri časť 4.5) alebo u pacientov s depléciou objemu, napr. z dôvodu akútneho ochorenia (ako napríklad akútne gastrointestinálne ochorenie s nevoľnosťou, vracaním alebo hnačkou).

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom navodený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti na antihypertenzívnej liečbe s hypotenziou v anamnéze alebo starší pacienti.

U pacientov užívajúcich Qtrilmet, v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu, sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu (napr. lekárska prehliadka, merania krvného tlaku, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby týmto liekom, pokiaľ sa deplécia neupraví (pozri časť 4.8).

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy; pretrvávajúcej silnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má užívanie tohto lieku ukončiť; v prípade, že sa potvrdí akútna pankreatitída, v liečbe sa nesmie pokračovať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

V rámci skúseností po uvedení saxagliptínu na trh boli spontánne hlásené prípady nežiaducich reakcií akútnej pankreatitídy.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich SGLT2 inhibítory boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Qtrilmetu ukončiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Reakcie z precitlivenosti

V rámci skúseností po uvedení saxagliptínu na trh, vrátane spontánnych hlásení a klinických skúšaní, boli pri používaní saxagliptínu hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému. Pri podozrení na závažnú reakciu z precitlivenosti sa má užívanie Qtrilmetu ukončiť. Udalosť sa má posúdiť a má sa začať s alternatívnou liečbou diabetu (pozri časť 4.8).

Infekcie močových ciest

Liečba SGLT2 inhibítormi zvyšuje riziko infekcií močových ciest (pozri časť 4.8). Pacienti s prejavmi a príznakmi infekcie močových ciest sa majú vyšetriť a majú sa okamžite liečiť, ak je tak indikované.

U pacientov užívajúcich dapagliflozín a iné SGLT2 inhibítory boli po uvedení lieku na trh hlásené závažné infekcie močových ciest, vrátane urosepsy a pyelonefritídy, vyžadujúce hospitalizáciu. Pri liečbe pyelonefritídy alebo urosepsy sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby.

Staršie osoby

U starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť poruchy funkcie obličiek a môžu mať vyššie riziko deplécie objemu. Okrem toho sú starší pacienti s vyššou pravdepodobnosťou liečeni antihypertenzívami, ktoré môžu spôsobovať depléciu objemu a/alebo zmeny funkcie obličiek [napr. inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB)]. Preto sa má pred začatím liečby Qtrilmetom vziať do úvahy funkcia obličiek a riziko deplécie objemu. Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania pre sledovanie funkcie obličiek ako na všetkých pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

U osôb vo veku ≥ 65 rokov mal vyšší podiel osôb liečených dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu a poruchou funkcie obličiek alebo so zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Poruchy kože

V predklinických toxikologických štúdiách so saxagliptínom sa hlásili ulceratívne a nekrotické kožné lézie na končatinách opíc (pozri časť 5.3). V klinických skúšaníach so saxagliptínom sa zvýšený výskyt kožných lézií nepozoroval. Hlásenia po uvedení lieku na trh uvádzajú pre triedu inhibítorov DPP-4 výskyt vyrážky. Vyrážka je tiež uvedená ako nežiaduca reakcia na tento liek (pozri časť 4.8). V rámci rutínnej starostlivosti o diabetického pacienta sa preto odporúča sledovanie porúch kože, ako sú tvorba pľuzgierov, ulcerácia alebo vyrážka.

Bulózny pemfigoid

V súvislosti s používaním inhibítorov DPP4, vrátane saxagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulózneho pemfigoidu vyžadujúce hospitalizáciu. V hlásených prípadoch pacienti zvyčajne reagovali na topickú alebo systémovú imunosupresívnu liečbu a na vysadenie inhibítora DPP4. Ak sa počas užívania saxagliptínu objavia u pacienta pľuzgiere alebo erózie a existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, tento liek sa má vysadiť a je potrebné zvážiť vyšetrenie u dermatológa za účelom určenia diagnózy a vhodnej liečby (pozri časť 4.8).

Srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s použitím dapagliflozínu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy I-II podľa NYHA klasifikácie sú obmedzené. K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti z klinických skúšaní s dapagliflozínom u pacientov so zlyhávaním srdca triedy III-IV podľa NYHA klasifikácie. Skúsenosti s použitím saxagliptínu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy III-IV podľa NYHA klasifikácie sú obmedzené.

V skúšaní SAVOR sa pozorovalo malé zvýšenie miery hospitalizácie pre srdcové zlyhávania u pacientov liečených saxagliptínom v porovnaní s placebom, hoci príčinná súvislosť sa nestanovila (pozri časť 5.1). Ďalšia analýza nenaznačila odlišný účinok medzi triedami NYHA klasifikácie.

Pri používaní Qtrilmetu u pacientov so známymi rizikovými faktormi hospitalizácie pre zlyhávania srdca, ako sú zlyhávania srdca v anamnéze alebo stredne závažná až závažná porucha funkcie obličiek, je potrebná opatrnosť. Pacientov treba upozorniť na charakteristické príznaky zlyhávania srdca a na to, aby okamžite hlásili výskyt týchto príznakov.

Artralgia

V hláseniach po uvedení inhibítorov DPP-4 na trh sa hlásila bolesť kĺbov, ktorá môže byť silná (pozri časť 4.8). U pacientov sa po vysadení liečby príznaky zmiernili a u niektorých sa tieto príznaky vyskytli znova po opätovnom nasadení toho istého alebo iného inhibítora DPP-4. Nástup týchto príznakov môže byť po začatí liečby rýchly, alebo sa môžu objaviť po dlhodobejšej liečbe. Ak sa u pacienta objaví silná bolesť kĺbov, je potrebné individuálne posúdiť pokračovanie v liečbe.

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

Pacienti s oslabeným imunitným systémom, ako sú pacienti podstupujúci transplantáciu orgánov alebo pacienti, ktorým bol diagnostikovaný syndróm ľudskej imunodeficiencie, neboli skúmaní v klinickom programe so saxagliptínom. Profily účinnosti a bezpečnosti Qtrilmetu neboli u takýchto pacientov stanovené.

Amputácie dolných končatín

V prebiehajúcich dlhodobých klinických štúdiách s iným SGLT2 inhibítorom sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Rovnako ako u všetkých diabetických pacientov je dôležité poučiť pacientov o pravidelnej preventívnej starostlivosti o chodidlá.

Použitie s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu

Saxagliptín aj dapagliflozín môžu pri kombinácii s inzulínom alebo inzulínovým sekretagógom (sulfonylurea) individuálne zvýšiť riziko hypoglykémie. Hypoglykémia sa nevyskytuje u pacientov užívajúcich samotný metformín za bežných okolností použitia, avšak pri súbežnom použití s inými liečivami znižujúcimi hladinu glukózy sa môže vyskytnúť. Ak sa Qtrilmet použije v kombinácii s inzulínom alebo inzulínovým sekretagógom, môže byť potrebné zníženie dávky inzulínu alebo inzulínového sekretagóga na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Chirurgický zákrok

Liečba Qtrilmetom sa musí ukončiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že bola opätovne vyhodnotená funkcia obličiek, pričom sa zistilo, že je stabilná.

Podanie jódovaných kontrastných látok

Intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo vedie ku kumulácii metformínu a zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné ukončiť liečbu Qtrilmetom a liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po vyšetrení, za predpokladu, že bola opätovne vyhodnotená funkcia obličiek, pričom sa zistilo, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.5).

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe dapagliflozínom sa pozoroval nárast hematokritu (pozri časť 4.8); u pacientov s už zvýšeným hematokritom je preto opodstatnená opatrnosť.

Laboratórne vyšetrenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku dapagliflozínu, budú mať pacienti užívajúci dapagliflozín pozitívny výsledok testu na prítomnosť glukózy v moči.

Použitie u pacientov liečených pioglitazónom

Aj keď príčinná súvislosť medzi dapagliflozínom a rakovinou močového mechúra je nepravdepodobná (pozri časti 4.8 a 5.3), ako preventívne opatrenie sa Qtrilmet neodporúča používať u pacientov súbežne liečených pioglitazónom. Dostupné epidemiologické údaje pre pioglitazón naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny močového mechúra u pacientov s diabetom liečených pioglitazónom.

Použitie so silnými induktormi CYP3A4

Použitie induktorov CYP3A4 ako sú glukokortikoidy, beta-2 agonisty, diuretiká, karbamazepín, dexametazón, fenobarbital, fenytoín a rifampicín, môže znížiť antihyperglykemický účinok Qtrilmetu. Pri súbežnom používaní so silným induktorom CYP3A4/5, najmä na začiatku, sa má vyhodnotiť kontrola glykémie (pozri časť 4.5).

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Sledovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania s 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich SGLT2 inhibítory. Na sledovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Qtrilmet obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili s jednotlivými liečivami Qtrilmetu.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy, najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poruchy funkcie pečene spôsobenej metformínom, liečivom tohto lieku (pozri časť 4.4). Konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol sa treba vyhnúť.

Jódované kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo vedie ku kumulácii metformínu a zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné ukončiť liečbu Qtrilmetom a liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po vyšetrení, za predpokladu, že bola opätovne vyhodnotená funkcia obličiek, pričom sa zistilo, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kombinácie, ktoré si vyžadujú opatrnosť pri používaní

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2 agonisty a diuretiká majú vlastnú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, obzvlášť na začiatku liečby takýmito liekmi, a má byť sledovaný pre stratu kontroly glykémie alebo hypoglykémii. V prípade potreby sa má dávka lieku znižujúceho hladinu glukózy upraviť počas liečby iným liekom a po ukončení jeho podávania.

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSA, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), ACE inhibítorov, antagonistov receptora pre angiotenzín II a diuretík, najmä slučkových diuretík. Pri začatí liečby alebo počas liečby takýmto liekom v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné sledovanie funkcie obličiek.

Diuretiká

Dapagliflozín môže prispieť k diuretickému účinku tiazidových a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémii

Saxagliptín a dapagliflozín môžu pri kombinácii s inzulínom alebo inzulínovým sekretagógom individuálne zvýšiť riziko hypoglykémie. Hypoglykémia sa nevyskytuje u pacientov užívajúcich samotný metformín za bežných okolností použitia, avšak pri súbežnom použití s inými liečivami znižujúcimi hladinu glukózy sa môže vyskytnúť. Ak sa Qtrilmet použije v kombinácii s inzulínom alebo inzulínovým sekretagógom, môže byť potrebné zníženie dávky inzulínu alebo inzulínového sekretagóga na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Metformín

Metformín je vylučovaný v nezmenenej forme močom. U ľudí sa neidentifikovali žiadne metabolity.

Saxagliptín

Metabolizmus saxagliptínu je primárne sprostredkovaný cytochrómom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozín

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne glukuronidovou konjugáciou sprostredkovanou uridíndifosfát (UDP) glukuronozyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Účinok iných liekov na metformín, saxagliptín alebo dapagliflozín

Metformín

Žiadna klinicky významná interakcia nebola identifikovaná.

Saxagliptín

Súbežné podávanie saxagliptínu a induktorov CYP3A4/5, iných ako rifampicín (ako sú karbamazepín, dexametazón, fenobarbital a fenytoín) sa neskúmalo a môže mať za následok zníženie plazmatických koncentrácií saxagliptínu a zvýšenie koncentrácie jeho hlavného metabolitu. Pri súbežnom používaní saxagliptínu so silným induktorom CYP3A4/5 sa má starostlivo hodnotiť kontrola glykémie.

Súbežné podávanie saxagliptínu so silným induktorom CYP3A4/5 rifampicínom znížilo C_{max} saxagliptínu o 53% a AUC saxagliptínu o 76%. Expozícia aktívnemu metabolitu a inhibícia plazmatickej aktivity DPP-4 v rámci dávkového intervalu neboli ovplyvnené rifampicínom (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie saxagliptínu so stredne silným inhibítorom CYP3A4/5 diltiazemom zvýšilo C_{max} saxagliptínu o 63% a AUC saxagliptínu 2,1-násobne a zodpovedajúce hodnoty pre aktívny metabolit

sa znížili o 44% a 34%, v uvedenom poradí. Tieto farmakokinetické účinky nie sú klinicky významné a nevyžadujú úpravu dávky.

Súbežné podávanie saxagliptínu so silným inhibítorom CYP3A4/5 ketokonazolom zvýšilo C_{max} saxagliptínu o 62% a AUC saxagliptínu 2,5-násobne a zodpovedajúce hodnoty pre aktívny metabolit sa znížili o 95% a 88%, v uvedenom poradí. Tieto farmakokinetické účinky nie sú klinicky významné a nevyžadujú úpravu dávky.

V štúdiách vykonaných u zdravých osôb nebola farmakokinetika saxagliptínu, ani jeho hlavného metabolitu, významne zmenená dapagliflozínom, metformínom, glibenklamidom, pioglitazónom, digoxínom, diltiazemom, simvastatínom, omeprazolom, antacidami alebo famotidínom.

Dapagliflozín

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor uridín-5'-difosfo-glukuronozyltransferázy [UGT] a CYP3A4/5) sa pozorovalo zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC) o 22%, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Neočakáva sa klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital).

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibítor UGT 1A9) sa pozorovalo zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu o 55%, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom.

Saxagliptín, metformín, pioglitazón, sitagliptín, glimepirid, voglibóza, hydrochlorotiazid, bumetanid, valsartan ani simvastatín významne nemenili farmakokinetiku dapagliflozínu.

Účinok metformínu, saxagliptínu alebo dapagliflozínu na iné lieky

Metformín

Transportéry organických kationov (organic cation transporters, OCT)

Metformín je substrátom obidvoch transportérov OCT1a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu:

- s inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu;
- s induktormi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu;
- s inhibítormi OCT2 (ako je cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu a tak viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie metformínu;
- s inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako je krizotinib, olaparib) môže zmeniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Opatrnosť sa preto odporúča, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keď sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože plazmatické koncentrácie metformínu sa môžu zvýšiť (pozri časť 4.4).

Saxagliptín

Saxagliptín významne nemenil farmakokinetiku dapagliflozínu, metformínu, glibenklamidu (substrát CYP2C9), pioglitazónu (substrát CYP2C8 [hlavný] a CYP3A4 [vedľajší]), digoxínu (substrát P-gp), simvastatínu (substrát CYP3A4), liečiv kombinovaných perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a norgestimát), diltiazemu alebo ketokonazolu.

Dapagliflozín

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých osôb, väčšinou s použitím režimu s jednorazovou dávkou, dapagliflozín nemenil farmakokinetiku saxagliptínu, metformínu, pioglitazónu (substrát CYP2C8 [hlavný] a CYP3A4 [vedľajší]), sitagliptínu, glimepiridu (substrát CYP2C9), hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarín,

substrát CYP2C9), alebo antikoagulačné účinky warfarínu stanovené ako INR. Kombinácia jednorazovej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrát CYP3A4) viedla k zvýšeniu AUC simvastatínu o 19% a k zvýšeniu AUC kyseliny simvastatínovej o 31%. Zvýšenie expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie tohto lieku alebo jeho zložiek (metformíniumchlorid, saxagliptín a dapagliflozín) u gravidných žien sa neskúmalo. Štúdie na zvieratách so saxagliptínom preukázali pri vysokých dávkach reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Štúdie na potkanoch s dapagliflozínom preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré zodpovedá druhému a tretiemu trimestru ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Obmedzené množstvo údajov o použití metformínu u gravidných žien nepreukázalo zvýšené riziko kongenitálnych malformácií. Štúdie na zvieratách s metformínom nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho alebo fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Qtrilmet sa nemá užívať počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba týmto liekom sa má ukončiť.

Keď pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity sa neodporúča liečiť diabetes týmto liekom, ale na udržanie hladiny glukózy v krvi čo najbližšej k fyziologickým hodnotám sa má použiť inzulín, aby sa znížilo riziko malformácií plodu spojené s abnormálnymi hladinami glukózy v krvi.

Dojčenie

Metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Nie je známe, či sa saxagliptín a dapagliflozín a/alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie saxagliptínu a/alebo metabolitu do mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených mláďat (pozri časť 5.3).

Tento liek sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok tohto lieku alebo jeho zložiek (metformíniumchlorid, saxagliptín a dapagliflozín) na fertilitu u ľudí sa neskúmalo. Pri vysokých dávkach saxagliptínu sa u samcov a samíc potkanov pozorovali účinky na fertilitu so zjavnými prejavmi toxicity (pozri časť 5.3). U samcov a samíc potkanov nepreukázal dapagliflozín pri žiadnej z testovaných dávok účinky na fertilitu. Štúdie na zvieratách s metformínom nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 • Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Qtrilmet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má vziať do úvahy, že v štúdiách so saxagliptínom boli hlásené závraty. Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie, ak sa tento liek užíva v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. inzulín a sulfonylurey).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s Qtrilmetom sú infekcie horných dýchacích ciest (veľmi časté), hypoglykémia pri užívaní so SU (veľmi časté), gastrointestinálne symptómy (veľmi časté) a infekcie močových ciest (časté). Diabetická ketoacidóza sa môže vyskytnúť zriedkavo a laktátová acidóza sa môže vyskytovať veľmi zriedkavo (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil kombinovaného použitia metformínu, saxagliptínu a dapagliflozínu je porovnateľný s nežiaducimi reakciami zistenými pri jednotlivých zložkách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil je založený na združenej analýze troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy 3 u 1 169 pacientov počas 52 týždňov, z čoho 492 pacientov dostávalo kombináciu 5 mg saxagliptínu, 10 mg dapagliflozínu plus metformín (pozri časť 5.1). Okrem toho údaje o bezpečnosti zahŕňajú klinické štúdie, postmarketingové štúdie bezpečnosti a postmarketingové skúsenosti s jednotlivými zložkami. Nežiaduce reakcie súvisiace s Qtrilmetom sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému (TOS) a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencií výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($\geq 1/100\,000$ až $< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Súbor nežiaducich reakcií pre Qtrilmet

Trieda orgánového systému	Veľmi časté	Časté ^A	Menej časté ^B	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest ^{1, 1}	infekcia močových ciest ^{#, 1, 2} , vulvovaginitída, balanitída a súvisiaca genitálna infekcia ^{#, 3} , gastroenteritída ^{1, D}	mykotická infekcia [#]		nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{#, C, 7}	
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivosti ^{1, C}	anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku ^{1, C}		
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia ^{D, #, 1} (pri použití so SU)	dyslipidémia ^{#, 4}	deplécia objemu [#] , smäd [#]	diabetická ketoacidóza ^{#, H, 7}	laktátová acidóza [§] , nedostatok vitamínu B ₁₂ ^{§, G}	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy ¹ , závrat ¹				
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálne príznaky ^{§, F}	dyspepsia ^{D, □} , gastritída ^{D, □} , porucha chuti [§]	zápcha [#] , sucho v ústach [#] , pankreatitída ^{1, C}			

Trieda orgánového systému	Veľmi časté	Časté ^A	Menej časté ^B	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žľazových ciest					poruchy funkcie pečene [§] , hepatitída [§]	
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria [#] , polyúria ^{#, D, 5}	noktúria [#] , porucha funkcie obličiek [#]			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka ^{#, ¶, 6}	dermatitída ^{¶, C} , pruritus ^{¶, C} , urtikária ^{¶, C}	angioedém ^{¶, C}	erytém [§]	bulózne pemfigoid ^{C, 7}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia [□] , bolesť chrbta [#] , myalgia ^{D, □}				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia [□] , genitálny pruritus [#] , vulvovaginálny pruritus [#]			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava ^{¶, D} , periférny edém ^{¶, D}				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený renálny klírens kreatinínu [#] , zvýšený hematokrit ^{#, E}	zvýšená hladina kreatinínu v krvi [#] , zvýšená hladina močoviny v krvi [#] , znížená telesná hmotnosť [#]			

Nežiaduca reakcia hlásená pri dapagliflozine.

¶ Nežiaduca reakcia hlásená pri saxagliptíne.

§ Nežiaduca reakcia hlásená pri metformíne.

□ Nežiaduca reakcia hlásená pri kombinovanom použití saxagliptínu a metformínu.

^A Nežiaduce reakcie, s výnimkou poruchy chuti, hlásené u $\geq 2\%$ osôb liečených kombinovaným použitím saxagliptínu + dapagliflozín + metformín v združenej bezpečnostnej analýze, alebo ak boli v združenej bezpečnostnej analýze hlásené u $< 2\%$, boli založené na údajoch samostatných zložiek.

^B Frekvencie všetkých menej častých nežiaducich reakcií boli založené na údajoch samostatných zložiek.

^C Nežiaduca reakcia pochádza z údajov zo sledovania po uvedení saxagliptínu alebo dapagliflozínu na trh.

^D Nežiaduce reakcie boli hlásené u $\geq 2\%$ osôb s ktoroukoľvek zo samostatných zložiek a u $\geq 1\%$ viac oproti placebo, ale nie v združenej bezpečnostnej analýze.

^E Hodnoty hematokritu $> 55\%$ boli hlásené u 1,3% osôb liečených 10 mg dapagliflozínu oproti 0,4% osôb užívajúcich placebo.

- ^F Gastrointestinálne príznaky (začlenené pojmy zahŕňali nevoľnosť, vracanie, hnačku, abdominálnu bolesť a stratu chuti do jedla) sa vyskytujú najčastejšie v priebehu začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne odznejú.
- ^G Dlhodobá liečba metformínom sa spája so znížením absorpcie vitamínu B₁₂, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B₁₂. Ak má pacient prejavy megaloblastovej anémie, odporúča sa zvážiť takáto etiológia.
- ^H Hlásené v štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky u pacientov s diabetom 2. typu. Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.
- ¹ Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: nazofaryngitída, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, rinitída, sinusitída, bakteriálna faryngitída, tonzilitída, akútna tonzilitída, laryngitída, vírusová faryngitída a vírusová infekcia horných dýchacích ciest.
- ² Infekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: infekcia močových ciest, infekcia močových ciest vyvolaná *Escherichia*, pyelonefritída a prostatitída.
- ³ Vulvovaginitída, balanitída a súvisiaca genitálna infekcia zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: vulvovaginálna mykotická infekcia, balanopostitída, fungálna genitálna infekcia, vaginálna infekcia a vulvovaginitída.
- ⁴ Dyslipidémia zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: dyslipidémia, hyperlipidémia, hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia.
- ⁵ Polyúria zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: polyúria a polakizúria.
- ⁶ Počas používania po uvedení saxagliptínu a dapagliflozínu na trh bola hlásená vyrážka. Preferované pojmy hlásené v klinických skúšaníach s dapagliflozínom uvedené v poradí podľa frekvencie výskytu: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka.
- ⁷ Pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

V združenej bezpečnostnej analýze bol celkový výskyt hypoglykémie (všetky hlásené udalosti vrátane udalostí s hladinou glukózy v plazme nalačno potvrdenou centrálnym laboratóriom [fasting plasma glucose, FPG] $\leq 3,9$ mmol/l) bol 2,0% u osôb liečených 10 mg dapagliflozínu a 5 mg saxagliptínu plus metformín (kombinovaná liečba), 0,6% v liečebnej skupine saxagliptín plus metformín a 2,3% v liečebnej skupine dapagliflozín plus metformín.

V 24-týždňovej štúdií porovnávajúcej kombináciu saxagliptín a dapagliflozín plus metformín so SU alebo bez nej, s inzulínom plus metformín so SU alebo bez nej, boli celkové miery výskytu hypoglykémie u pacientov bez základnej liečby SU 12,7% pre kombináciu v porovnaní s 33,1% pre inzulín. Celkové miery výskytu hypoglykémie v dvoch 52-týždňových štúdiách porovnávajúcich kombinovanú liečbu s glimepiridom (SU) boli: v prvej štúdií 4,2% pre kombinovanú liečbu oproti 27,9% pre glimepirid plus metformín oproti 2,9% pre dapagliflozín plus metformín; v druhej štúdií 18,5% pre kombinovanú liečbu oproti 43,1% pre glimepirid plus metformín.

Deplécia objemu

V združenej bezpečnostnej analýze udalosti súvisiace s depléciou objemu (hypotenzia, dehydratácia a hypovolémia) odrážali nežiaduce udalosti spojené s dapagliflozínom a boli hlásené u dvoch osôb (0,4%) v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín (závažná nežiaduca udalosť [serious adverse event, SAE] synkopy a nežiaduca udalosť [adverse event, AE] zníženého vylučovania moču) a u 3 osôb (0,9%) v skupine s dapagliflozínom plus metformín (2 AE synkopy a 1 hypotenzia).

Znížená funkcia obličiek

Kombinácia metformín/saxagliptín/dapagliflozín: V združenej bezpečnostnej analýze pre Qtrilmet bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich so zníženou funkciou obličiek 2,0% u osôb v liečebnej skupine saxagliptín plus dapagliflozín plus metformín, 1,8% u osôb v liečebnej skupine saxagliptín plus metformín a 0,6% u osôb v liečebnej skupine dapagliflozín plus metformín. Osoby s nežiaducimi udalosťami poruchy funkcie obličiek mali nižšie priemerné východiskové hodnoty eGFR 61,8 ml/min/1,73 m² v porovnaní s 93,6 ml/min/1,73 m² v celkovej populácii. Väčšina udalostí bola

považovaná za nezávažné, miernej alebo strednej intenzity a odznela. Zmena priemernej eGFR v 24. týždni oproti východiskovej hodnote bola -1,17 ml/min/1,73 m² v liečebnej skupine saxagliptín plus dapagliflozín plus metformín, -0,46 ml/min/1,73 m² v liečebnej skupine saxagliptín plus metformín a 0,81 ml/min/1,73 m² v liečebnej skupine dapagliflozín plus metformín.

Dapagliflozín: Pre dapagliflozín ako monozložku sa zaznamenali nežiaduce reakcie súvisiace so zvýšeným kreatinínom. Zvýšenie kreatinínu bolo zvyčajne prechodné počas pokračujúcej liečby alebo reverzibilné po vysadení liečby.

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

Hlásené nežiaduce reakcie vulvovaginitídy, balanitídy a súvisiacich genitálnych infekcií zo združenej bezpečnostnej analýzy odrážali bezpečnostný profil dapagliflozínu. Nežiaduce reakcie genitálnych infekcií boli hlásené u 3,0% osôb v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 0,9% osôb v skupine so saxagliptínom plus metformín a 5,9% osôb v skupine s dapagliflozínom plus metformín. Väčšina nežiaducich reakcií genitálnych infekcií bola hlásená u žien (84% osôb s genitálnou infekciou), boli miernej alebo strednej intenzity, vyskytla sa jednorazovo a väčšina pacientov pokračovala v liečbe.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozínom 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetes mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

V združenej bezpečnostnej analýze bol výskyt infekcií močových ciest (urinary tract infections, UTI) vyvážený vo všetkých 3 liečebných skupinách: 5,7% v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 7,4% v skupine so saxagliptínom plus metformín a 5,6% v skupine s dapagliflozínom plus metformín. U jedného pacienta v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín sa objavila SAE pyelonefritídy a liečbu ukončil. Väčšina infekcií močových ciest bola hlásená u žien (81% osôb s UTI); boli miernej alebo strednej intenzity, vyskytla sa jednorazovo a väčšina pacientov pokračovala v liečbe.

Malignity

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Maligne a nešpecifikované novotvary sa hlásili u 3 osôb zahrnutých v združenej bezpečnostnej analýze. Zahŕňali nežiaduce udalosti ako nádor žalúdka, karcinóm pankreasu s metastázami do pečene a invazívny duktálny karcinóm prsníka v skupine saxagliptín plus dapagliflozín plus metformín. Vzhľadom na krátke obdobie latencie medzi prvou expozíciou lieku a diagnostikovaním nádoru sa príčinná súvislosť s akýmkoľvek špecifickým typom nádoru považuje za nepravdepodobnú.

Dapagliflozín: V združených údajoch z 21 štúdií s aktívnou kontrolou a s kontrolou placebom bol celkový podiel osôb s malígnymi alebo nešpecifikovanými nádormi podobný u osôb liečených dapagliflozínom (1,50%) ako u osôb dostávajúcich placebo/komparátor (1,50%) a údaje u zvierat nenaznačili karcinogenitu alebo mutagenitu (pozri časť 5.3). Pri zvažovaní prípadov nádorov vyskytujúcich sa v rôznych orgánových systémoch, bolo relatívne riziko spojené s dapagliflozínom viac ako 1 pri niektorých typoch nádorov (močový mechúr, prostata, prsník) a menej ako 1 pre iné (napr. krv a lymfatický systém, ovária, renálny trakt), pričom celkové riziko nádoru spojené s dapagliflozínom nebolo zvýšené. Zvýšenie/zníženie rizika nebolo štatisticky významné v žiadnom z orgánových systémov. Z dôvodu nedostatku nálezov nádorov v predklinických štúdiách, rovnako ako aj krátkeho obdobia latencie medzi prvou expozíciou lieku a diagnostikovaním nádoru, je príčinná súvislosť považovaná za nepravdepodobnú. Vzhľadom na číselný nepomer je potrebné nádory prsníka, močového mechúra a prostaty posudzovať opatrne; ďalej sa to bude skúmať v štúdiách po registrácii lieku.

Laboratórne nálezy

Zníženie počtu lymfocytov

Saxagliptín: V rámci klinických štúdií vývojového programu saxagliptínu sa pozoroval malý pokles celkového počtu lymfocytov, približne 100 buniek/ μ l v porovnaní s placebom. Priemerný celkový počet lymfocytov ostal stabilný pri dennom dávkovaní v trvaní až do 102 týždňov. Tento pokles priemerného celkového počtu lymfocytov nebol spojený s klinicky významnými nežiaducimi reakciami.

Lipidy

Údaje z liečebných skupín so saxagliptínom a dapagliflozínom plus metformín z troch jednotlivých štúdií, zahrnuté v združenej analýze, preukázali oproti východiskovej hodnote trendy priemerných percentuálnych zvýšení (zaokrúhlené na najbližšiu desatinu) celkového cholesterolu (celkový CH) (v rozsahu od 0,4% do 3,8%), LDL-CH (v rozsahu od 2,1% do 6,9%) a HDL-CH (v rozsahu od 2,3% do 5,2%) spolu s priemernými percentuálnymi zníženiami triglyceridov oproti východiskovej hodnote (v rozsahu od -3,0% do -10,8%).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Z 1 169 liečených osôb v združených bezpečnostných údajoch z 3 klinických skúšaní bolo 1 007 osôb (86,1%) vo veku < 65 rokov, 162 osôb (13,9%) bolo vo veku $\geq$ 65 rokov a 9 osôb (0,8%) bolo vo veku $\geq$ 75 rokov. Vo všeobecnosti boli najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti u $\geq$ 65-ročných podobné ako u < 65-ročných. Terapeutická skúsenosť u pacientov vo veku 65 rokov a starších je obmedzená a veľmi obmedzená u pacientov vo veku 75 rokov a starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má v závislosti od klinického stavu pacienta zahájiť vhodná podporná liečba. Saxagliptín a jeho hlavný metabolit je možné odstrániť hemodialýzou (23% dávky v priebehu štyroch hodín). Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo. Závažné predávkovanie metformínom alebo sprievodné riziká týkajúce sa metformínu môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je naliehavá medicínska udalosť, ktorá sa musí liečiť v nemocnici. Najúčinnější spôsob odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, kombinácia perorálnych antidiabetík. ATC kód: A10BD25.

Mechanizmus účinku

Qtrilmet je kombináciou troch liečiv s antihyperglykemickým účinkom, s odlišným a dopĺňajúcim sa mechanizmom účinku, ktorá zlepšuje kontrolu glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: metformíniumchlorid, liečivo z triedy biguanidov, saxagliptín, inhibítor DPP-4 a dapagliflozín, SGLT2 inhibítor.

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nespôsobuje hypoglykémii. Metformín môže účinkovať troma mechanizmami; znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy, miernym zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy v svaloch a spomalením absorpcie glukózy v črevách. Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov membránových glukózových transportérov (GLUT-1 a GLUT-4).

Saxagliptín je vysoko účinný (K_i : 1,3 nmol/l), selektívny, reverzibilný a kompetitívny inhibítor DPP-4, enzýmu, ktorý je zodpovedný za rozklad inkretínových hormónov. Výsledkom je zvýšenie sekrécie inzulínu závislé od glukózy, a tým zníženie koncentrácií glukózy v krvi nalačno a postprandiálne.

Dapagliflozín je vysoko účinný (K_i : 0,55 nmol/l), selektívny a reverzibilný inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2). Dapagliflozín blokuje reabsorpciu glukózy prefiltrovanej v segmente S1 renálneho tubulu, čím účinne znižuje hladinu glukózy v krvi závisle od glukózy a nezávisle od inzulínu. Dapagliflozín zlepšuje hladiny glukózy v plazme nalačno aj postprandiálne znížením renálnej reabsorpcie glukózy, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Zvýšené vylučovanie glukózy močom vďaka inhibícii SGLT2 navodzuje osmotickú diurézu a môže viesť k zníženiu systolického tlaku krvi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie fixnej dávky metformínu/saxagliptínu/dapagliflozínu sa hodnotila u dospelých osôb s diabetes mellitus 2. typu v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, klinických skúšaniach s aktívnou kontrolou/kontrolou placebom. Dve skúšania prídavnej liečby, v ktorých sa pridal buď dapagliflozín k saxagliptínu plus metformín alebo saxagliptín k dapagliflozínu plus metformín, trvali 24 týždňov s následným 28-týždňovým predĺžením obdobia liečby. V jednom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa saxagliptín a dapagliflozín pridané k metformínu porovnávali so saxagliptínom alebo dapagliflozínom pridaným k metformínu. V jednej z dvoch podporných štúdií sa liečba saxagliptínom a dapagliflozínom porovnávala s glimepiridom u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom. Ďalšia štúdia porovnávala liečbu saxagliptínom a dapagliflozínom s liečbou inzulínom glargín u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom so sulfonylureou alebo bez nej.

Kontrola glykémie

Prídavná liečba dapagliflozínom u pacientov nedostatočne kontrolovaných saxagliptínom plus metformín

V 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s 28-týždňovým predĺžením sa postupné pridanie 10 mg dapagliflozínu k 5 mg saxagliptínu a metformínu porovnávalo s pridaním placeba k 5 mg saxagliptínu (inhibítor DPP-4) a metformínu u pacientov s diabetes mellitus

2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie ($HbA1c \geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$). 320 pacientov bolo rovnomerne randomizovaných buď do liečebnej skupiny s pridaním dapagliflozínu k saxagliptínu plus metformín, alebo do liečebnej skupiny placebo plus saxagliptín plus metformín. Liečebné skupiny boli s ohľadom na demografiu, charakteristiku osôb, charakteristiku ochorenia a zdravotnú anamnézu proporčne dobre vyvážené. Priemerný vek bol 55,1 rokov a 54,4% pacientov bolo ženského pohlavia. Priemerná dĺžka trvania T2DM pri vstupe do štúdie bola 7,6 rokov, priemerná východisková hladina $HbA1c$ 8,2%. Všetci pacienti užívali stabilnú dávku metformínu (1 500 mg alebo viac denne) počas minimálne 8 týždňov pred návštevou v rámci skríningu. 101 pacientov užívalo maximálnu dávku inhibítora DPP-4 počas minimálne 8 týždňov pred návštevou v rámci skríningu a následne prešlo na liečbu 5 mg saxagliptínu počas 8 týždňov pred začiatkom štúdie. Zvyšných 219 pacientov začalo užívať 5 mg saxagliptínu 16 týždňov pred začiatkom štúdie.

Skupina s dapagliflozínom postupne pridaným k saxagliptínu a metformínu dosiahla štatisticky významne (p -hodnota $< 0,0001$) väčšie zníženia $HbA1c$ oproti skupine s placebom postupne pridaným k saxagliptínu plus metformín v 24. týždni (pozri tabuľku 2). Účinok na $HbA1c$ pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa. Upravené priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote $HbA1c$ boli -0,74% (95% IS: -0,90; -0,57) v skupine s dapagliflozínom a saxagliptínom plus metformín a 0,07% (95% IS: -0,13; 0,27) v skupine s placebom a saxagliptínom plus metformín. Rozdiel v upravenej priemernej zmene oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa medzi liečebnými skupinami bol -0,81% (95% IS: -1,06; -0,55).

Prídavná liečba saxagliptínom u pacientov nedostatočne kontrolovaných dapagliflozínom plus metformín

24-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie ($HbA1c \geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) pri metformíne a samotnom dapagliflozine porovnávala postupné pridanie 5 mg saxagliptínu k 10 mg dapagliflozínu a metformínu s pridaním placeba k 10 mg dapagliflozínu a metformínu. 153 pacientov bolo randomizovaných do liečebnej skupiny s pridaním saxagliptínu k dapagliflozínu plus metformín a 162 pacientov bolo randomizovaných do liečebnej skupiny s pridaním placeba k dapagliflozínu plus metformín. Liečebné skupiny boli proporčne dobre vyvážené s ohľadom na demografiu, charakteristiku osôb, charakteristiku ochorenia a zdravotnú anamnézu. Priemerný vek bol 54,6 rokov a 52,7% pacientov bolo ženského pohlavia. Priemerná dĺžka trvania T2DM pri vstupe do štúdie bola 7,7 rokov, priemerná východisková hladina $HbA1c$ 7,9%. Pacienti užívali stabilnú dávku metformínu (1 500 mg alebo viac denne) počas minimálne 8 týždňov pred návštevou v rámci skríningu a boli liečení metformínom a 10 mg dapagliflozínu 10 týždňov pred začiatkom štúdie.

Skupina s 5 mg saxagliptínu postupne pridanými k 10 mg dapagliflozínu a metformínu dosiahla štatisticky významne (p -hodnota $< 0,0001$) väčšie zníženia $HbA1c$ oproti skupine s placebom postupne pridaným k dapagliflozínu a metformínu v 24. týždni (pozri tabuľku 2). Účinok na $HbA1c$ pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa. V 52. týždni boli upravené priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote $HbA1c$ -0,38% (95% IS: -0,53; -0,22) v skupine so saxagliptínom a dapagliflozínom plus metformín a 0,05% (95% IS: -0,11; 0,20) v skupine s placebom a dapagliflozínom plus metformín. Rozdiel v upravenej priemernej zmene oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa medzi liečebnými skupinami bol -0,42% (95% IS: -0,64; -0,20).

Tabuľka 2: Zmena $HbA1c$ oproti východiskovej hodnote v 24. týždni s vylúčením údajov po záchrannnej liečbe u randomizovaných osôb – štúdie MB102129 a CV181168

Parameter účinnosti	Klinické skúšania s postupným pridaním liečby	
	Štúdia MB102129	Štúdia CV181168

	Dapagliflozín 10 mg pridaný k saxagliptí- nu 5 mg + metformín (N = 160) [†]	Placebo + saxagliptín 5 mg + metformín (N = 160) [†]	Saxagliptín 5 mg pridaný k dapagliflozí- nu 10 mg + metformín (N = 153) [†]	Placebo + dapagliflozín 10 mg + metformín (N = 162) [†]
HbA1c (%) v 24. týždni*				
Východisko- vá hodnota (priemer)	8,24	8,16	7,95	7,85
Zmena oproti východisko- vej hodnote (upravený priemer [‡]) (95% IS)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Rozdiel v účinku na HbA1c Upravený priemer (95% IS) p-hodnota	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = longitudinálne opakované merania (s použitím hodnôt pred záchrannou liečbou).

[†] N je počet randomizovaných a liečených pacientov s východiskovým meraním účinnosti a aspoň 1 meraním účinnosti po východiskovom meraní účinnosti.

[‡] Priemer najmenších štvorcov upravený na základe východiskovej hodnoty.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu HbA1c < 7% v štúdii MB102129 a štúdii CV181168

Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli hodnotu HbA1c < 7,0% v skúšaní s prídavnou liečbou 10 mg dapagliflozínu k 5 mg saxagliptínu plus metformín, bol vyšší v skupine s 10 mg dapagliflozínu a 5 mg saxagliptínu plus metformín, 38,0% (95% IS [30,9; 45,1]) v porovnaní s 12,4% (95% IS [7,0; 17,9]) v skupine s placebom plus 5 mg saxagliptínu plus metformín. Účinok na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa. Upravené percento osôb s HbA1c < 7,0% v 52. týždni bolo 29,4% v skupine s dapagliflozínom a saxagliptínom plus metformín a 12,6% v skupine s placebom a saxagliptínom plus metformín. Upravený percentuálny rozdiel v 52. týždni medzi liečebnými skupinami bol 16,8%.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu HbA1c < 7% v 24. týždni skúšania pri použití prídavnej liečby 5 mg saxagliptínu k 10 mg dapagliflozínu plus metformín bol vyšší v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín, 35,3% (95% IS [28,2; 42,2]) v porovnaní s 23,1% (95% IS [16,9; 29,3]) v skupine s placebom plus dapagliflozín 10 mg plus metformín. Účinok na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa. Upravené percento osôb s HbA1c < 7,0% v 52. týždni bolo 29,3% v skupine so saxagliptínom a dapagliflozínom plus metformín a 13,1% v skupine s placebom a dapagliflozínom plus metformín. Upravený percentuálny rozdiel v 52. týždni medzi liečebnými skupinami bol 16,2%.

Liečba s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom

Celkovo 534 dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou kontrolou glykémie samotným metformínom (HbA1c ≥ 8% a ≤ 12%) sa zúčastnilo 24-týždňového randomizovaného, dvojito zaslepeného skúšania superiority, kontrolovaného aktívnym komparátorom, porovnávajúceho kombináciu 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu pridaných súbežne k metformínu, oproti 5 mg saxagliptínu (inhibitor DPP-4) alebo 10 mg dapagliflozínu (SGLT2 inhibitor) pridaných k metformínu.

Liečebné skupiny boli proporčne dobre vyvážené s ohľadom na demografiu, charakteristiku osôb, charakteristiku ochorenia a zdravotnú anamnézu. Priemerný vek bol 53,8 rokov a 49,8% pacientov bolo ženského pohlavia. Priemerná dĺžka trvania T2DM pri vstupe do štúdie bola 7,6 rokov, priemerná východisková hladina HbA1c 8,94% a pacienti užívali stabilnú dávku metformínu (1 500 mg alebo viac denne) počas minimálne 8 týždňov pred návštevou v rámci skríningu. Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch dvojito zaslepených liečebných skupín na užívanie 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu pridaných k metformínu, 5 mg saxagliptínu a placebo pridaných k metformínu, alebo 10 mg dapagliflozínu a placebo pridaných k metformínu.

Skupina so saxagliptínom a dapagliflozínom dosiahla významne väčšie zníženia HbA1c v 24. týždni oproti skupine so saxagliptínom alebo skupine s dapagliflozínom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: HbA1c v 24. týždni v aktívne kontrolovanej štúdii porovnávajúcej kombináciu 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu pridaných súbežne k metformínu, oproti 5 mg saxagliptínu alebo 10 mg dapagliflozínu pridanému k metformínu

Parameter účinnosti	Saxagliptín 5 mg + dapagliflozín 10 mg + metformín N = 179 [†]	Saxagliptín 5 mg + metformín N = 176 [†]	Dapagliflozín 10 mg + metformín N = 179 [†]
HbA1c (%) v 24. týždni*			
Východisková hodnota (priemer)	8,93	9,03	8,87
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer [‡]) (95% interval spoľahlivosti [IS])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Rozdiel oproti saxagliptínu + metformínu (upravený priemer [‡]) (95% IS)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Rozdiel oproti dapagliflozínu + metformínu (upravený priemer [‡]) (95% IS)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = longitudinálne opakované merania s použitím hodnôt pred záchrannou liečbou.

[†] Randomizovaní a liečení pacienti.

[‡] Priemer najmenších štvorcov upravený na základe východiskovej hodnoty.

[§] p-hodnota < 0,0001.

[¶] p-hodnota = 0,0166.

Väčšina pacientov v tejto štúdii mala východiskovú hodnotu HbA1c > 8% (pozri tabuľku 4). Kombinácia 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu pridaných k metformínu preukázala konzistentne väčšie zníženia HbA1c bez ohľadu na východiskovú hodnotu HbA1c v porovnaní so samotnými 5 mg saxagliptínu alebo 10 mg dapagliflozínu pridanými k metformínu. V osobitnej vopred špecifikovanej podskupinovej analýze boli priemerné zníženia HbA1c oproti východiskovej hodnote všeobecne väčšie u pacientov s vyššími východiskovými hodnotami HbA1c.

Tabuľka 4: Podskupinová analýza HbA1c podľa východiskovej hodnoty HbA1c v 24. týždni u randomizovaných osôb

Liečby	Upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote podľa východiskovej hodnoty HbA1c		
	< 8,0%	≥ 8% až < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptín + dapagliflozín + metformín			

Upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (95% IS)	-0,80 (n = 37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptín + metformín Upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (95% IS)	-0,69 (n = 29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozín + metformín Upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (95% IS)	-0,45 (n = 37) (-0,77; -0,13)	-0,84 (n = 52) (-1,11; -0,57)	-1,87 (n = 62) (-2,11; -1,63)

n = počet osôb s nechýbajúcou východiskovou hodnotou a hodnotou v 24. týždni.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu HbA1c < 7%

41,4% pacientov (95% IS [34,5; 48,2]) v skupine s kombináciou 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu dosiahlo v 24. týždni hladiny HbA1c nižšie ako 7% v porovnaní s 18,3% pacientov (95% IS [13,0; 23,5]) v skupine s 5 mg saxagliptínu a 22,2% pacientov (95% IS [16,1; 28,3]) v skupine s 10 mg dapagliflozínu.

Liečba s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s glimepiridom u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom

52-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami, so zaslepeným 104-týždňovým predĺžením porovnávala jedenkrát denne užívaných 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín s glimepiridom (sulfonylurea) vytitrovaným na dávku 1-6 mg plus placebo s metformínom u pacientov s T2DM s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c $\geq 7,5\%$ a $\leq 10,5\%$) samotným metformínom. Dávka u pacientov užívajúcich glimepirid/placebo bola titrovaná od počiatočnej dávky 1 mg denne počas 12 týždňov až po optimálny glykemický účinok (FPG <6,1 mmol/l) alebo po najvyššiu tolerovateľnú dávku. Následne sa dávka glimepiridu/placeba udržiavala konštantná, okrem prípadov titrácie dávky nadol na prevenciu hypoglykémie.

V 52. týždni bola upravená priemerná zmena HbA1c oproti východiskovej hodnote -1,35% v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín (N=218) v porovnaní s 0,98% v skupine s glimepiridom plus metformín (N=212) (rozdiel -0,37%, 95% IS [-0,57, -0,18], p <0,001).

Liečba s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s inzulínom glargín u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom so sulfonylureou alebo bez nej

24-týždňová, randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami, s 28-týždňovým predĺžením porovnávala perorálne, jedenkrát denne užívaných 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín so sulfonylureou alebo bez nej s vytitrovaným subkutánne podávaným inzulínom glargín plus metformín so sulfonylureou alebo bez nej u pacientov s T2DM s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c $\geq 8,0\%$ a $\leq 12,0\%$).

V 24. týždni bola upravená priemerná zmena HbA1c oproti východiskovej hodnote -1,67% v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín so SU alebo bez nej (N=319), ktorá bola noninferiorna oproti zmene -1,54% v skupine s inzulínom glargín plus metformín so SU alebo bez nej (N=312) (rozdiel -0,13% 95% IS [-0,30, 0,03]).

Telesná hmotnosť

Kombinovaná liečba 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s glimepiridom u pacientov s T2DM s nedostatočnou kontrolou glykémie samotným metformínom viedla

k významnému rozdielu v priemernej zmene telesnej hmotnosti v 52. týždni. Upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote bola -3,11 kg (95% IS [-3,65; -2,57]) v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín a 0,95 kg (95% IS [0,38; 1,51]) v skupine s glimepiridom plus metformín. Rozdiel v priemernej telesnej hmotnosti medzi liečebnými skupinami v 52. týždni bol -4,06 kg (95% IS [-4,84; -3,28], $p < 0,001$).

Kombinácia 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín, so sulfonylureou alebo bez nej, v porovnaní s liečbou inzulínom glargín a metformínom, so SU alebo bez nej, viedla k významnému rozdielu v zmene telesnej hmotnosti v 24. týždni. Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote bola -1,50 kg (95% IS [-1,89; -1,11]) v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín oproti 2,14 kg (95% IS [1,75; 2,54]) v skupine s inzulínom glargín plus metformín. Rozdiel v priemernej telesnej hmotnosti medzi liečebnými skupinami bol -3,64 kg (95% IS [-4,20; -3,09], $p < 0,001$).

V štúdií súbežného pridania saxagliptínu a dapagliflozínu bola upravená priemerná zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v 24. týždni (vynímajúc údaje po záchranej liečbe) -2,05 kg (95% IS [-2,52; -1,58]) v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín a -2,39 kg (95% IS [-2,87; -1,91]) v skupine s 10 mg dapagliflozínu plus metformín, zatiaľ čo v skupine s 5 mg saxagliptínu plus metformín nebola žiadna zmena (0,00 kg) (95% IS [-0,48; 0,49]).

Krvný tlak

V štúdií MB102129 a štúdií CV181168 viedla liečba Qtrilmetom k zmene systolického krvného tlaku oproti východiskovým hodnotám v rozsahu od -1,3 do -2,2 mmHg a pre diastolický krvný tlak v rozsahu od -0,5 do -1,2 mmHg z dôvodu mierneho diuretického účinku Qtrilmetu. Mierne účinky znižujúce krvný tlak boli v priebehu času konzistentné a podobný počet pacientov v liečebných skupinách mal v 24. týždni systolický krvný tlak < 130 mmHg alebo diastolický krvný tlak < 80 mmHg.

V štúdií porovnávajúcej súbežnú liečbu saxagliptínom a dapagliflozínom s glimepiridom u pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným metformínom bol pokles systolického krvného tlaku v 52. týždni v skupine s 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu plus metformín väčší (-2,6 mmHg; 95% IS [-4,4; -0,8]) ako v skupine s glimepiridom plus metformín (1,0 mmHg; 95% IS [-0,9; 2,9]). Rozdiel v priemernom systolickom krvnom tlaku medzi liečebnými skupinami bol -3,6 mmHg (95% IS [-6,3; -1,0], $p = 0,007$).

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V združenej bezpečnostnej analýze sa kardiovaskulárne (KV) udalosti, ktoré boli posúdené a potvrdené ako KV udalosti, hlásili u celkovo 1,0% osôb v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 0,6% osôb v skupine so saxagliptínom plus metformín a 0,9% osôb v skupine s dapagliflozínom plus metformín.

Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly hladiny glukózy v krvi pri diabete 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylureou a monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$);

- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Hodnotenie saxagliptínu z hľadiska vaskulárnych následkov zaznamenaných u pacientov s diabetes mellitus – štúdia trombolýzy pri infarkte myokardu (štúdia SAVOR)

SAVOR bolo skúšanie s KV závermi so 16 492 pacientmi s $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ a $< 12\%$ (12 959 s prítomným KV ochorením; 3 533 iba s viacerými rizikovými faktormi), ktorí boli popri miestnej štandardnej zdravotnej starostlivosti pri HbA_{1c} a KV rizikových faktoroch, randomizovaní na užívanie saxagliptínu ($n = 8 280$) alebo placebo ($n = 8 212$). Populácia štúdie zahŕňala pacientov vo veku ≥ 65 rokov ($n = 8 561$) a ≥ 75 rokov ($n = 2 330$), s normálnou funkciou obličiek alebo miernou poruchou funkcie obličiek ($n = 13 916$), rovnako ako aj stredne závažnou ($n = 2 240$) alebo závažnou ($n = 336$) poruchou funkcie obličiek.

Primárnym koncovým ukazovateľom bezpečnosti (non-inferiority) a účinnosti (superiority) bol združený koncový ukazovateľ, skladajúci sa z času do prvého výskytu niektorej z nasledujúcich hlavných nežiaducich KV udalostí (major adverse cardiovascular events, MACE): KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda.

Po priemernej dobe sledovania až 2 roky skúšanie dosiahlo svoj primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, čo preukazuje, že saxagliptín nezvyšuje kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetom 2. typu v porovnaní s placebom po jeho pridaní k súčasnej základnej liečbe.

Nepozoroval sa prínos pre MACE alebo úmrtnosť z akejkoľvek príčiny.

Jedna zložka sekundárneho združeného koncového ukazovateľa, hospitalizácia pre zlyhávanie srdca, sa vyskytovala vo vyššej miere v skupine so saxagliptínom (3,5%) v porovnaní so skupinou s placebom (2,8%), so zanedbateľnou štatistickou významnosťou v prospech placeba [$HR = 1,27$; (95% IS: 1,07; 1,51); $P = 0,007$]. Nebolo možné jednoznačne identifikovať klinicky relevantné faktory naznačujúce zvýšené relatívne riziko pri liečbe saxagliptínom. Osoby s vyšším rizikom hospitalizácie pre zlyhávanie srdca, bez ohľadu na pridelenú liečbu, mohli byť identifikované podľa známych rizikových faktorov pre zlyhávanie srdca, ako sú východiskové zlyhávanie srdca v anamnéze alebo porucha funkcie obličiek. Osoby liečené saxagliptínom so zlyhávaním srdca v anamnéze alebo východiskovou poruchou funkcie obličiek však v porovnaní s placebom nemali zvýšené riziko pre primárne alebo sekundárne združené koncové ukazovatele alebo úmrtnosť z akejkoľvek príčiny.

Ďalší sekundárny koncový ukazovateľ, úmrtnosť z akejkoľvek príčiny, sa vyskytla u 5,1% v skupine so saxagliptínom a 4,6% v skupine s placebom. Kardiovaskulárne úmrtia boli rozložené rovnomerne vo všetkých liečebných skupinách. Numerická nerovnováha bola v non-kardiovaskulárnych úmrtiach, s väčším počtom udalostí pre saxagliptín (1,8%) v porovnaní s placebom (1,4%) [$HR = 1,27$; (95% IS: 1,00; 1,62); $P = 0,051$].

Dapagliflozín

Uskutočnila sa metaanalýza kardiovaskulárnych udalostí v klinickom programe. 34,4% osôb malo v klinickom programe východiskové kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze (okrem hypertenzie) a 67,9% malo hypertenziu. Pomer rizika pri porovnávaní dapagliflozínu s komparátorom bol 0,79 (95% IS: 0,58; 1,07), čo naznačuje, že v tejto analýze sa dapagliflozín nespájal so zvýšením kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Kardiovaskulárna smrť, IM a cievna mozgová príhoda sa pozorovali s pomerom rizika 0,77 (95% IS: 0,54; 1,10).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Qtrilmetom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe diabetu 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Medzi tabletami Qtrilmet a samostatnými zložkami (metformín v liekovej forme s riadeným uvoľňovaním, saxagliptín a dapagliflozín) bola po podaní zdravým osobám po jedle potvrdená bioekvivalencia.

Absorpcia

Metformín: Po podaní jednorazovej perorálnej dávky metformínu vo forme tablety s predĺženým uvoľňovaním sa C_{max} dosiaha za medián času 7 hodín s rozsahom 4 až 8 hodín. Rozsah absorpcie metformínu (meranej ako AUC) sa pri podaní metformínu vo forme tablety s predĺženým uvoľňovaním spolu s jedlom zvýši približne o 50%. Nepozoroval sa žiadny vplyv jedla na C_{max} a T_{max} metformínu.

Saxagliptín: Po perorálnom podaní nalačno sa saxagliptín rýchlo absorboval, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) saxagliptínu sa dosiahli v priebehu 2 hodín (T_{max}) a pre jeho hlavný metabolit v priebehu 4 hodín. Hodnoty C_{max} a AUC saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sa zvýšili úmerne so zvyšovaním dávky saxagliptínu a táto dávková úmernosť sa zistila pri dávkach do 400 mg. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 5 mg saxagliptínu zdravým osobám boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC pre saxagliptín 78 ng h/ml a 214 ng h/ml pre jeho hlavný metabolit. Zodpovedajúce plazmatické hodnoty C_{max} boli 24 ng/ml a 47 ng/ml, v uvedenom poradí. Koefficienty variability C_{max} a AUC saxagliptínu medzi osobami boli nižšie ako 12%.

Dapagliflozín: Po perorálnom podaní sa dapagliflozín rýchlo a dobre absorboval. Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dapagliflozínu sa zvyčajne dosiahli v priebehu 2 hodín po podaní nalačno. Geometrický priemer hodnôt C_{max} a AUC_τ dapagliflozínu v rovnovážnom stave po dávkach 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml, v uvedenom poradí. Absolútna perorálna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní dávky 10 mg je 78%. Jedlo má na farmakokinetiku dapagliflozínu u zdravých osôb pomerne mierny účinok. Podanie s jedlom s vysokým obsahom tukov znižuje C_{max} dapagliflozínu až o 50% a predlžuje T_{max} približne o 1 hodinu, ale v porovnaní so stavom nalačno nemení AUC. Tieto zmeny nie sú považované za klinicky významné.

Distribúcia

Metformín: Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia než maximálna plazmatická koncentrácia a dochádza k nej približne v rovnakom čase. Červené krvinky najpravdepodobnejšie predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Priemerný V_d sa pohyboval v rozmedzí 63 – 276 l.

Saxagliptín: Väzba saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu na bielkoviny ľudského séra *in vitro* je zanedbateľná. Neočakáva sa preto, že zmeny v hladinách krvných bielkovín pri rôznych chorobných stavoch (napr. porucha funkcie obličiek alebo pečene) ovplyvnia dostupnosť saxagliptínu. Distribučný objem saxagliptínu bol 205 l.

Dapagliflozín: Dapagliflozín sa približne v 91% viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. porucha funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 l.

Biotransformácia

Metformín: Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Saxagliptín: Biotransformácia saxagliptínu je primárne sprostredkovaná cytochrómom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavný aktívny metabolit saxagliptínu 5-OH saxagliptín je tiež selektívnym, reverzibilným, kompetitívnym inhibítorom DPP-4 s polovičnou účinnosťou v porovnaní so saxagliptínom.

V štúdiách *in vitro* saxagliptín a jeho hlavný metabolit neinhibovali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4, ani neindukovali CYP1A2, 2B6, 2C9 alebo 3A4.

Dapagliflozín: Dapagliflozín sa v rozsiahlej miere metabolizuje, predovšetkým za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je neaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom prítomným v pečeni a obličkách, a metabolizmus sprostredkovaný CYP bol menej významnou cestou eliminácie u ľudí.

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Eliminácia

Metformín: Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo poukazuje na to, že metformín je eliminovaný glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zjavný terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodín.

Saxagliptín: Priemerné hodnoty plazmatického terminálneho biologického polčasu ($t_{1/2}$) saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sú 2,5 hodiny a 3,1 hodín, v uvedenom poradí, a priemerná hodnota $t_{1/2}$ pre inhibíciu DPP-4 v plazme bola 26,9 hodín. Saxagliptín je eliminovaný renálnou aj hepatálnou cestou. Po podaní jednorazovej dávky 50 mg ^{14}C -saxagliptínu sa 24% podanej dávky vylúčilo močom ako saxagliptín, 36% ako jeho hlavný metabolit a 75% ako celková rádioaktivita. Priemerný renálny klírens saxagliptínu (~ 230 ml/min) bol vyšší ako priemerná odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie (~ 120 ml/min), čo naznačuje určitú aktívnu renálnu exkréciu.

Dapagliflozín: Priemerný plazmatický terminálny biologický polčas ($t_{1/2}$) dapagliflozínu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 10 mg dapagliflozínu zdravým osobám bol 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klírens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a príbuzné metabolity sú eliminované predovšetkým urinárnou exkréciou s menej ako 2% nezmeneného dapagliflozínu.

Linearita

Metformín: V rovnovážnom stave je AUC a $C_{\max}$ menej ako úmerné dávke pre metformín s predĺženým uvoľňovaním v rozmedzí 500 až 2 000 mg podávaných jedenkrát denne.

Saxagliptín: $C_{\max}$ a AUC saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sa zvýšili úmerne dávke saxagliptínu. Pri opakovanom dávkovaní jedenkrát denne pri akejkoľvek hladine dávky nebola pozorovaná zjavná kumulácia saxagliptínu, ani jeho hlavného metabolitu. Nezistila sa dávková a časová závislosť klírensu saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu po 14 dňoch pri dávkovaní saxagliptínu jedenkrát denne pri dávkach v rozmedzí od 2,5 mg až 400 mg.

Dapagliflozín: Expozícia dapagliflozínu sa zvýšila úmerne nárastu dávky dapagliflozínu v rozmedzí od 0,1 do 500 mg a jeho farmakokinetika sa nezmenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Metformín: Dostupné údaje u osôb so stredne závažnou insuficienciou obličiek sú nedostatočné a nie je možné spoľahlivo odhadnúť systémovú expozíciu metformínu v tejto podskupine v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U pacientov so zníženou funkciou obličiek je biologický

polčas metformínu v plazme a krvi predĺžený a renálny klírens znížený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Saxagliptín: Po jednorazovej dávke saxagliptínu u osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (alebo ESRD), klasifikovanou na základe klírensu kreatinínu, boli priemerné hodnoty AUC saxagliptínu 1,2- a až 2,1- a 4,5-násobne vyššie (v uvedenom poradí) ako hodnoty AUC u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hodnoty AUC 5-OH saxagliptínu boli tiež zvýšené. Stupeň poruchy funkcie obličiek nemal vplyv na C_{max} saxagliptínu ani jeho hlavného metabolitu.

Dapagliflozín: V rovnovážnom stave (dapagliflozín v dávke 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní) mali osoby s diabetes mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (stanovené podľa plazmatického klírensu johexolu) priemerné systémové expozície dapagliflozínu o 32%, 60% a 87% vyššie, v uvedenom poradí, ako expozície u osôb s diabetes mellitus 2. typu a normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u osôb s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Metformíniumchlorid: U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s metformínom.

Saxagliptín: U osôb s miernou (Childova-Pughova trieda A), stredne závažnou (Childova-Pughova trieda B) alebo závažnou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene boli expozície saxagliptínu 1,1-; 1,4- a 1,8-násobne vyššie, v uvedenom poradí, a expozície BMS-510849 (metabolit saxagliptínu) boli o 22%, 7% a 33% nižšie, v uvedenom poradí, ako expozície pozorované u zdravých osôb.

Dapagliflozín: U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) boli priemerné C_{max} a AUC dapagliflozínu až o 12% a 36% vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými zdravými osobami. Tieto rozdiely neboli považované za klinicky významné. U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné C_{max} a AUC dapagliflozínu o 40% a 67% vyššie, v uvedenom poradí, ako u zodpovedajúcich kontrolných zdravých osôb.

Staršie osoby

Metformíniumchlorid: Obmedzené údaje z kontrolovaných farmakokinetických štúdií s metformínom u zdravých starších osôb naznačujú, že v porovnaní so zdravými mladými osobami je celkový plazmatický klírens metformínu znížený, biologický polčas je predĺžený a C_{max} je zvýšená. Z týchto údajov sa zdá, že zmena vo farmakokinetike metformínu v priebehu starnutia je zapríčinená predovšetkým zmenou vo funkcii obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Saxagliptín: Starší pacienti (65 – 80 rokov) mali približne o 60% vyššie AUC saxagliptínu ako mladí pacienti (18 – 40 rokov). Nie je to považované za klinicky významné.

Dapagliflozín: U osôb vo veku do 70 rokov nie je žiadny klinicky významný nárast expozície na základe samotného veku. Možno však očakávať zvýšenie expozície v dôsledku zníženia funkcie obličiek spojeného s vekom. K dispozícii nie je dostatok údajov na stanovenie záverov týkajúcich sa expozície u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pohlavie

Metformíniumchlorid: Farmakokinetické parametre metformínu sa pri analýze na základe pohlavia (muži = 19, ženy = 16) významne nelíšili medzi bežnými osobami a pacientmi s diabetom 2. typu. Podobne v kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s diabetom 2. typu bol antihyperglykemický účinok metformínu porovnateľný u mužov a žien.

Saxagliptín: Ženy mali približne o 25% vyššiu systémovú expozíciu saxagliptínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike saxagliptínu u mužov a žien.

Dapagliflozín: Odhaduje sa, že priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien je približne o 22% vyššia ako u mužov.

Rasa

Metformíniumchlorid: Neuskutočnili sa žiadne štúdie farmakokinetických parametrov metformínu podľa rasy.

Saxagliptín: Rasa nebola identifikovaná ako štatisticky významný kovariát zdanlivého klirensu saxagliptínu a jeho metabolitu.

Dapagliflozín: Medzi bielou, čiernou alebo ázijskou rasou neboli žiadne klinicky relevantné rozdiely v systémových expozíciách.

Telesná hmotnosť

Saxagliptín: Telesná hmotnosť mala malý a klinicky bezvýznamný vplyv na expozíciu saxagliptínu. Ženy mali približne o 25% vyššiu systémovú expozíciu saxagliptínu. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky relevantný.

Dapagliflozín: Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. U pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou preto môže byť expozícia o trochu zvýšená a u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou o trochu znížená. Rozdiely v expozícii však neboli považované za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie metformínu, saxagliptínu alebo dapagliflozínu na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Saxagliptín: Saxagliptín spôsobil reverzibilné kožné lézie (chrasty, ulcerácie a nekrózu) na končatinách (chvost, prsty, miešok a/alebo nos) u opíc rodu *Cynomolgus*. Hladina bez pozorovaného účinku (no observed effect level, NOEL) pre lézie je 1- a 2-násobok expozície saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu u ľudí, v uvedenom poradí, pri odporúčanej dávke u ľudí (recommended human dose, RHD) 5 mg/deň. Klinická relevantnosť kožných lézií nie je známa a kožné lézie neboli pozorované u ľudí.

Pri všetkých skúmaných druhoch sa hlásili imunitne podmienené nálezy minimálnej, neprogresívnej lymfoidnej hyperplázie v slezine, lymfatických uzlinách a kostnej dreni, bez akýchkoľvek nežiaducich následkov pri expozíciách začínajúcich na 7-násobku RHD.

Saxagliptín vyvolal gastrointestinálnu toxicitu u psov, vrátane krvavej/hlienovitej stolice a enteropatie, pri vyšších dávkach s NOEL 4-násobne vyššou a 2-násobne vyššou ako expozícia saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu u ľudí pri RHD, v uvedenom poradí. Účinok na telesnú hmotnosť mláďat bol zaznamenaný až v 92. deň po narodení u samíc a 120. deň u samcov.

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie s kombináciou metformín/saxagliptín/dapagliflozín.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Metformín: Štúdie na zvieratách s metformínom nenaznačujú škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho alebo fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja.

Saxagliptín: Saxagliptín má účinky na fertilitu u samcov a samíc potkanov pri vysokých dávkach, ktoré vedú k zjavným prejavom toxicity. Saxagliptín nebol teratogénny pri žiadnej z dávok testovaných na potkanoch alebo králikoch. Pri vysokých dávkach u potkanov spôsobil saxagliptín zníženú osifikáciu (oneskorený vývin) panvy plodu a zníženú telesnú hmotnosť plodu (za prítomnosti materskej toxicity), s NOEL vo výške 303- a 30-násobku expozície u ľudí pri RHD pre saxagliptín a jeho hlavný metabolit, v uvedenom poradí. U králikov boli účinky saxagliptínu obmedzené na menej významné zmeny skeletu, pozorované len pri dávkach toxických pre matky (NOEL vo výške 158- a 224-násobku expozície u ľudí pri RHD pre saxagliptín a jeho hlavný metabolit, v uvedenom poradí). V štúdií prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov spôsobil saxagliptín zníženú telesnú hmotnosť mláďat pri dávkach toxických pre matky, s NOEL vo výške 488- a 45-násobku expozície u ľudí pri RHD pre saxagliptín a jeho hlavný metabolit, v uvedenom poradí. Účinok na telesnú hmotnosť mláďat bol zaznamenaný až v 92. deň po narodení u samíc a 120. deň u samcov.

Dapagliflozín: Priame podanie dapagliflozínu mladým odstaveným potkanom a nepriama expozícia v neskorom štádiu gravidity (zodpovedajúcemu druhému a tretiemu trimestru gravidity s ohľadom na renálne dozrievanie u ľudí) a počas laktácie sa spájajú so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkových panvičiek a tubulov u potomstva.

V skúšaní juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. dňa po narodení až do 90. dňa po narodení, boli hlásené dilatácie obličkových panvičiek a tubulov (s dávkovo súvisiacimi zvýšeniami hmotnosti obličiek a makroskopickým zväčšením obličiek) pri všetkých hladinách dávky; expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobok maximálnej RHD. Dilatácie obličkových panvičiek a tubulov pozorované u mláďat zvierat úplne neustúpili po približne 1-mesačnom období zotavovania.

Dapagliflozín sa podával matkám potkanov od 6. dňa gestácie až do 21. dňa po pôrode a mláďatá boli exponované nepriamo *in utero* a počas laktácie. Bol pozorovaný zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkových panvičiek u dospelých potomkov liečených samíc, aj keď iba pri najvyššej testovanej dávke (pri expozíciách dapagliflozínu u matiek a mláďat vo výške 1 415- a 137-násobku hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach u ľudí, v uvedenom poradí). Ďalšia vývinová toxicita bola obmedzená na zníženia telesnej hmotnosti mláďat súvisiace s dávkou a pozorovala sa len pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozície mláďat ≥ 29 -násobok hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach u ľudí). Materská toxicita bola zjavná len pri najvyššej testovanej dávke a obmedzená na prechodné zníženia telesnej hmotnosti a prijímania potravy. NOAEL pre vývinovú toxicitu sa spája so systémovou expozíciou u matiek, ktorá je 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí.

V ďalších štúdiách embryonálno-fetálneho vývinu u králikov dapagliflozín nespôsobil materskú ani vývinovú toxicitu pri žiadnej z testovaných dávok; najvyššia testovaná dávka zodpovedala systémovej expozícii vo výške 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Dapagliflozín nebol embryoletálny, ani teratogénny u potkanov pri expozíciách až do 1 441-násobku hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ karmelózy (E466)
krospovidón (E1202)

hypromelóza (E464)
laktóza
stearan horečnatý (E470b)
mikrokryštalická celulóza (E460i)
oxid kremičitý na dentálne použitie (E551)

Filmový obal

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

makrogol (E1521)
polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

makrogol (E1521)
polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PCTFE/Al blister

Čas použiteľnosti: 2 roky

PA/Al/PVC/Al blister

Čas použiteľnosti: 30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PCTFE/Al blister

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

PA/Al/PVC/Al blister

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/Al blister

Veľkosť balenia po 14, 28, 56 a 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním v kalendárových blistroch.

Veľkosť balenia po 14, 28, 56, 60 a 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním v blistroch.

PA/Al/PVC/Al blister

Veľkosť balenia po 14, 28, 56, 60 a 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním v blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Otrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

PVC/PCTFE/Al blister

EU/1/19/1401/001 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/002 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/003 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/004 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/005 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/006 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/007 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/008 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/009 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)

PA/Al/PVC/Al blister

EU/1/19/1401/010 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/011 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/012 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/013 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/014 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním

Otrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

PVC/PCTFE/Al blister

EU/1/19/1401/015 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/016 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/017 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/018 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/019 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/020 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/021 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/022 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/023 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)

PA/Al/PVC/Al blister

EU/1/19/1401/024 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/025 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/026 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/027 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/028 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
metformíniumchlorid/saxagliptín/dapagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 850 mg metformíniumchloridu, saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 2,5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tablety s riadeným uvoľňovaním

14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
196 tabliet s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PCTFE/Al blister:

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

PVC/PCTFE/Al blister:

EU/1/19/1401/001 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/002 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/003 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/004 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/005 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/006 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/007 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/008 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/009 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)

PA/Al/PVC/Al blister:

EU/1/19/1401/010 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/011 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/012 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/013 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/014 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformín HCl/saxagliptín/dapagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformín HCl/saxagliptín/dapagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
metformíniumchlorid/saxagliptín/dapagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 1 000 mg metformíniumchloridu, saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 2,5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tablety s riadeným uvoľňovaním

14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
196 tabliet s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PCTFE/Al blister:

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

PVC/PCTFE/Al blister:

EU/1/19/1401/015 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/016 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/017 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/018 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/019 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/020 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/021 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/022 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)
EU/1/19/1401/023 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním (kalendárový blister)

PA/Al/PVC/Al blister:

EU/1/19/1401/024 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/025 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/026 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/027 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/19/1401/028 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformín HCl/saxagliptín/dapagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformín HCl/saxagliptín/dapagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
metformíniumchlorid/saxagliptín/dapagliflozín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Qtrilmet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Qtrilmet
3. Ako užívať Qtrilmet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Qtrilmet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Qtrilmet a na čo sa používa

Qtrilmet obsahuje liečivá metformín, saxagliptín a dapagliflozín. Všetky patria do skupiny liekov nazývaných „perorálne antidiabetiká“. Liek sa užíva ústami na liečbu cukrovky, pričom každé liečivo účinkuje odlišným spôsobom pri liečbe tohto ochorenia.

Tento liek je určený na liečbu typu cukrovky nazývaného „diabetes mellitus 2. typu“. Ak máte cukrovku 2. typu, vaša podžalúdková žľaza nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo telo nie je schopné využiť vytvorený inzulín správne. To vedie k vysokej hladine cukru (glukózy) v krvi. Tri liečivá Qtrilmetu znižujú množstvo cukru v krvi tak, že zabezpečujú jeho absorpciu do buniek alebo jeho vylučovanie z tela močom.

Qtrilmet sa podáva len dospelým vo veku od 18 rokov a starším. Tento liek sa používa, keď sa nedari dostatočne kontrolovať vašu cukrovku inými liekmi na liečbu cukrovky užívanými ústami, spolu s diétou a pohybovou aktivitou. Užíva sa samotný alebo sa môže kombinovať s iným typom lieku na cukrovku nazývaného sulfonylurea.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Qtrilmet

Neužívajte Qtrilmet:

- ak ste alergický na metformín, saxagliptín, dapagliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak ste mali niekedy závažnú alergickú reakciu na niektoré iné lieky používané na kontrolu hladiny cukru v krvi a to:
 - „gliptíny“ (alebo inhibítory DPP-4) – ako sú alogliptín, linagliptín a sitagliptín alebo
 - „gliflozíny“ (alebo SGLT2 inhibítory) – ako sú kanagliflozín a empagliflozín;
- ak máte nekontrolovanú cukrovku:
 - so závažnou hyperglykémiou (veľmi vysoká hladina glukózy v krvi),
 - s nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti,
 - s laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie),

- s ketoacidózou, pri ktorej sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu;
- ak ste niekedy mali diabeticnú kómu;
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek;
- ak máte závažnú infekciu;
- ak ste stratili priveľa vody z organizmu (dehydratácia) – pri dlhotrvajúcej alebo silnej hnačke, alebo keď ste vracali niekoľkokrát za sebou (pozri „Upozornenia a opatrenia“ nižšie);
- ak ste nedávno mali srdcový infarkt, alebo ak vám zlyháva srdce, alebo máte závažné problémy s krvným obehom, alebo máte ťažkosti s dýchaním;
- ak máte problémy s pečeňou;
- ak nadmerne pijete alkohol, buď každý deň alebo len z času na čas (pozrite si, prosím, časť „Qtrilmet a alkohol“).

Neužívajte Qtrilmet, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Qtrilmet.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Qtrilmet a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás objaví vracanie, bolesť žalúdka (bolesť brucha), svalové kŕče, celkový pocit nepohodlia so silnou únavou, ťažkosti s dýchaním, znížená telesná teplota alebo pomalý srdcový tep. To môžu byť príznaky veľmi zriedkavého, ale veľmi závažného vedľajšieho účinku nazývaného **laktátová acidóza**, ktorý sa môže vyskytnúť v súvislosti s Qtrilmetom, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcom hladovaní alebo požívaní alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a ochoreniach, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie). **Okamžite prestaňte užívať Qtrilmet a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete príznaky laktátovej acidózy**, pretože tento naliehavý zdravotný stav môže spôsobiť kómu;
- ak zaznamenáte rýchly úbytok telesnej hmotnosti, nevoľnosť alebo vracanie, bolesť žalúdka, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladký zápach vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu. Môžu to byť príznaky ďalšieho zriedkavého, ale veľmi závažného, niekedy život ohrožujúceho ochorenia nazývaného **diabetická ketoacidóza**. Pri tomto ochorení sa hladiny látok nazývaných „ketolátky“ vo vašom moči alebo krvi zvýšia a to je možné zistiť pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii, pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo veľkom chirurgickom zákroku alebo pri závažnom ochorení (ktoré zvyšujú potrebu inzulínu). **Okamžite prestaňte užívať Qtrilmet a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky diabetickej ketoacidózy, pretože sa jedná o naliehavý zdravotný stav;**
- ak stratíte veľa telesných tekutín, ako napríklad pri silnom vracaní, hnačke, horúčke, nevoľnosti (pocit na vracanie), zvýšenom potení kvôli teplu alebo ak nie ste schopní jesť alebo piť. **Prestaňte krátkodobo užívať Qtrilmet, ak trpíte stavom, ktorý vedie k dehydratácii** a porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, čo robiť a kedy opäť začať užívať Qtrilmet;
- ak máte „cukrovku 1. typu“. Qtrilmet sa nemá užívať na liečbu tohto ochorenia;
- ak máte alebo ste mali ochorenie podžalúdkovej žľazy;
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo problémy s pečeňou;
- ak je znížená schopnosť vášho tela bojovať proti infekciám (imunita), ako napríklad pri ochorení AIDS alebo pri liekoch, ktoré ste užívali po transplantácii orgánu;
- ak ste niekedy mali závažnú reakciu z precitlivenosti (alergickú reakciu) alebo ak vám váš lekár povedal, že ste ju mohli mať;
- ak máte alebo ste mali závažné ochorenie srdca;

- ak máte rizikové faktory pre rozvoj srdcového zlyhávania ako sú problémy s obličkami. Váš lekár vás oboznámi s prejavmi a príznakmi srdcového zlyhávania. Príznaky môžu zahŕňať dýchavičnosť, rýchle priberanie a opuch členkov alebo chodidiel (edém nôh). Dajte si pozor na tieto príznaky a okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nich;
- ak máte alebo ste mali v minulosti nízky krvný tlak (hypotenzia);
- ak máte veľmi vysokú hladinu cukru v krvi, ktorá môže spôsobiť dehydratáciu (stratíte príliš veľa telesných tekutín). Možné prejavy dehydratácie sú uvedené v časti 4. Predtým, ako začnete užívať Qtrilmet, obráťte sa na svojho lekára, ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov;
- ak často trpíte infekciami močových ciest alebo máte závažnú infekciu močových ciest, vrátane urosepsy alebo pyelonefritídy, ktorá môže spôsobiť horúčku, zimnicu, pocit pálenia pri močení, krv v moči, bolesť chrbta alebo boku. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru;
- ak máte silnú bolesť kĺbov;
- ak užívate pioglitazón na zníženie cukru v krvi, Qtrilmet sa neodporúča užívať;
- ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: glukokortikoidy, beta-2-agonisty, diuretiká, karbamazepín, dexametazón, fenobarbital, fenytoín a rifampicín, pretože môžu znížiť účinok Qtrilmetu (pozri „Iné lieky a Qtrilmet“);
- ak máte 75 rokov alebo viac;
- ak vyšetrenia krvi ukazujú príliš vysoký počet červených krviniek v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Qtrilmet.

Chirurgické zákroky

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Qtrilmet. Váš lekár rozhodne, kedy máte prerušiť a kedy opäť začať liečbu Qtrilmetom.

Diabetické kožné problémy a problémy s chodidlami

Poškodenie kože ako sú ranky alebo vrede, sú častou komplikáciou cukrovky. Vyrážka sa môže vyskytnúť pri saxagliptíne aj dapagliflozine (pozri časť 4). Dodržiavajte odporúčania svojho lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa starostlivosti o kožu. Ak sa u vás objavia pľuzgiere na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulóznym pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Qtrilmet.

Je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám odporučil váš lekár.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Funkcia obličiek

Predtým, ako začnete užívať tento liek a počas jeho užívania podstúpíte krvné vyšetrenia kvôli kontrole funkcie vašich obličiek. Ak ste staršia osoba alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje, budú vám kontrolovať funkciu obličiek minimálne jedenkrát ročne alebo častejšie.

Vyšetrenia moču

Váš moč bude počas užívania tohto lieku pozitívny na vyšetrenie cukru, kvôli spôsobu akým Qtrilmet účinkuje.

Deti a dospievajúci

Qtrilmet sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a Qtrilmet

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Predtým, ako začnete užívať Qtrilmet sa porozprávajte so svojim lekárom, obzvlášť ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky na zníženie krvného tlaku vrátane ACE inhibítorov (ako je enalapril alebo ramipril), antagonistov receptora pre angiotenzín II (ako je losartan alebo kandesartan);
- inzulín, sulfonylurey (ako je glimepirid) alebo pioglitazón na zníženie hladiny cukru v krvi;
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču a znižujú krvný tlak (diuretiká). Lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Qtrilmet. Možné príznaky nadmernej straty tekutín z tela sú uvedené v časti 4;
- lieky, ktoré môžu ovplyvňovať hladinu metformínu v krvi, predovšetkým ak máte zníženú funkciu obličiek (ako je verapamil, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib alebo olaparib);
- ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:
 - o beta2-agonisty – používané na liečbu astmy,
 - o karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín – lieky používané na prevenciu záchvatov (kŕčov) alebo liečbu niektorých druhov dlhotrvajúcej bolesti,
 - o cimetidín – používaný na liečbu problémov so žalúdkom,
 - o kortikosteroidy, ako je dexametazón - používané na liečbu zápalu pri ochoreniach ako je astma a artritída,
 - o diltiazem – používaný na liečbu anginy pectoris (bolesť na hrudníku) a zníženie krvného tlaku,
 - o tablety ketokonazolu – používané na liečbu Cushingovho syndrómu (keď telo produkuje veľa kortizolu),
 - o rifampicín – antibiotikum používané na liečbu infekcií ako je tuberkulóza,
 - o nesteroidové protizápalové lieky (NSA), ako je ibuprofén a celecoxib („COX-2 inhibítor“) - používané na liečbu bolesti a zápalu.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Qtrilmet.

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Qtrilmet pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu Qtrilmetom.

Qtrilmet a alkohol

Počas užívania Qtrilmetu sa vyhnite nadmernej konzumácii alkoholu, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ a „Neužívajte Qtrilmet“).

Tehotenstvo a dojčenie

Qtrilmet sa neodporúča užívať počas tehotenstva a ak otehotniete alebo plánujete otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste prestali užívať tento liek. Poradte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly hladiny cukru v krvi počas tehotenstva.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, nesmiete užívať Qtrilmet. Metformín v malých množstvách prechádza do materského mlieka. Nie je známe, či saxagliptín a dapagliflozín prechádzajú do materského mlieka. Ak chcete dojčiť alebo dojčíte svoje dieťa, pred užitím tohto lieku sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Qtrilmet ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje, či obsluhovať stroje. Ak však máte počas užívania Qtrilmetu závraty, nevedzte žiadne vozidlá, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje. Taktiež môže byť nebezpečné viesť vozidlo a obsluhovať stroje, ak vám hladina cukru v krvi klesne príliš nízko (hypoglykémia), čo môže vyvolať tras, potenie, rýchly srdcový tep, zmeny videnia, bolesť hlavy a zmätenosť.

Qtrilmet obsahuje laktózu

Qtrilmet obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Qtrilmet

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Akú dávku lieku užiť

Váš lekár vám predpíše vhodnú dávku Qtrilmetu v závislosti od vašej hladiny cukru v krvi a liekov na cukrovku, ktoré ste užívali predtým. Odporúčaná dávka je dve tablety jedenkrát denne.

Maximálna odporúčaná denná dávka Qtrilmetu je 2 000 mg metformínu, 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu.

Prechod na Qtrilmet

Ak už užívate metformín, saxagliptín a dapagliflozín ako samostatné tablety alebo saxagliptín a dapagliflozín ako kombináciu spolu s metformínom, váš lekár vás môže požiadať, aby ste prešli na liečbu týmto liekom, aby ste mohli užívať len jednu tabletu. Aby ste predišli predávkovaniu, nepokračujte v užívaní samostatných tabliet s obsahom týchto liečiv spolu s Qtrilmetom.

Ako užívať tento liek

- Tablety prehltnite vcelku a zapite polovicou pohára vody.
- Tablety užite s jedlom. Toto zníži riziko vedľajších účinkov na žalúdok.
- Tablety užite každý deň v približne rovnakom čase.

V stolici môžete spozorovať zvyšky obalu tablety. Je to normálne a je to zvyšok, ktorý zostal z tablety po uvoľnení liečiva.

Lekár vám môže predpísať ďalšie lieky na zníženie množstva cukru v krvi. Nezabudnite užiť ďalšie lieky tak, ako vám povedal lekár. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a pohybová aktivita

Kvôli udržaniu cukrovky pod kontrolou je potrebné dodržiavať pokyny lekára týkajúce sa diéty a pohybových aktivít, a to aj vtedy, keď užívate tento liek. Ak dodržiavate diabetickú diétu zameranú na kontrolu telesnej hmotnosti, je obzvlášť dôležité, aby ste v nej počas užívania Qtrilmetu pokračovali.

Ak užijete viac Qtrilmetu, ako máte

Ak užijete viac tabliet Qtrilmetu, ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou. Silné predávkovanie môže viesť k laktátovej acidóze (pozri časti 2 a 4).

Ak zabudnete užiť Qtrilmet

Čo urobiť, ak zabudnete užiť Qtrilmet načas.

- Ak je menej ako 12 hodín od času, kedy ste mali užiť vašu dennú dávku, užite dávku Qtrilmetu hneď ako si spomeniete. Ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase.
- Ak je viac ako 12 hodín od času, kedy ste mali užiť vašu dávku, zabudnutú dávku neužívajte. Ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku Qtrilmetu, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Qtrilmet

Neprestaňte užívať Qtrilmet bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Hladina cukru v krvi sa vám môže bez tohto lieku zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré príznaky vyžadujú okamžitú lekársku pomoc:

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Qtrilmet a ihneď navštívte lekára:

- **Závažná alergická reakcia (reakcia z precitlivenosti)**, pozorovaná zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
Príznaky závažnej alergickej reakcie:
 - o vyrážka,
 - o vyvýšené červené škvrny na koži (žihľavka),
 - o opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní.Váš lekár vám môže predpísať liek na liečbu alergickej reakcie a môže vám zmeniť liek na cukrovku.
- **Laktátová acidóza**, pozorovaná veľmi zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
Qtrilmet môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza.
Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:
 - o vracanie,
 - o bolesť žalúdka (bolesť brucha),
 - o svalové kŕče,
 - o celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
 - o ťažkosti s dýchaním,
 - o znížená telesná teplota a pomalší srdcový tep.Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Qtrilmet a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.
- **Pankreatitída**, pozorovaná menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
Prejavy pankreatitídy:
 - o závažná a pretrvávajúca bolesť brucha (oblasť žalúdka), ktorá môže siahať až do chrbta,
 - o nevoľnosť a vracanie.
- **Dehydratácia (strata nadmerného množstva tekutín z tela)**, pozorovaná menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
Prejavy dehydratácie:
 - o veľmi suché alebo lepkavé ústa, pocit veľkého smädu,
 - o pocit veľkej ospalosti alebo únavy,
 - o vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču,
 - o rýchly srdcový tep.
- **Infekcia močových ciest**, pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
Prejavy závažnej infekcie močových ciest zahŕňajú:
 - o horúčku, zimnicu,
 - o pocit pálenia pri močení,
 - o zmena frekvencie močenia vrátane naliehavej potreby častejšie močiť,

- zápach alebo zakalenie moču,
 - bolesť v chrbte alebo v boku.
- **Diabetická ketoacidóza**, pozorovaná zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
 Prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):
- zvýšené hladiny „ketolátok“ pozorovaných v moči alebo vo vyšetreniach krvi,
 - rýchly úbytok telesnej hmotnosti,
 - nevoľnosť alebo vracanie,
 - bolesť žalúdka,
 - nadmerný smäd,
 - rýchle a hlboké dýchanie,
 - zmätenosť,
 - nezvyčajná ospalosť alebo únava,
 - sladký zápach z úst, sladká alebo kovová chuť v ústach, alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Qtrilmetom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie, prestaňte užívať Qtrilmet a ihneď navštívte lekára.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu:

- **Nekrotizujúca fasciitída perinea** alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom, pozorovaná veľmi zriedkavo (pozri časť 2 „Diabetické kožné problémy a problémy s chodidlami“).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, čo najskôr kontaktujte svojho lekára:

- **Nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia)**, pozorované veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), ak užívate tento liek s inými liekmi na cukrovku, ktoré spôsobujú hypoglykémiu.
 Prejavy nízkej hladiny cukru v krvi:
 - tras, potenie, pocit silnej úzkosti, rýchly srdcový tep
 - pocit hladu, bolesť hlavy, zmenené videnie
 - zmena nálady alebo pocit zmätenosti
 Lekár vám povie, ako liečiť nízku hladinu cukru v krvi a čo máte robiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z prejavov uvedených vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky pri užívaní Qtrilmetu zahŕňajú:

Veľmi časté

- nevoľnosť, vracanie
- hnačka alebo bolesť žalúdka
- strata chuti do jedla
- infekcia horných dýchacích ciest vrátane:
 - infekcie hrudníka alebo pľúc,
 - infekcie prínosových dutín s pocitom bolesti a plnosti za lícnu kosťou a očami (sinusitída),
 - zapáleného nosa alebo hrdla (nazofaryngitída) (prejavy môžu zahŕňať prechladnutie alebo bolesť hrdla).

Časté

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)

- bolesť chrbta
- vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne alebo potreba častejšieho močenia
- závrat
- únava
- silná bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť žalúdka a porucha trávenia (dyspepsia)
- vracanie, zápal žalúdka (gastritída)
- zápal žalúdka alebo čreva zvyčajne spôsobený infekciou (gastroenteritída)
- bolesť hlavy, bolesť svalov (myalgia)
- zmeny vo výsledkoch krvných vyšetrení (zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi, zvýšenie počtu červených krviniek v krvi alebo znížený renálny klírens kreatinínu)
- vyrážka
- zmeny chuti
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)

Menej časté

- smäd
- zápcha
- budenie sa z nočného spánku kvôli močeniu
- sucho v ústach
- zníženie telesnej hmotnosti
- zníženie funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu alebo močovin (zistené v krvných vyšetreniach)
- kožná vyrážka, ktorá môže zahŕňať vyvýšené hrčky, podráždenie kože alebo svrbenie
- problémy s dosiahnutím alebo udrzaním erekcie (erektilná dysfunkcia)
- hubová infekcia
- mierna alergická reakcia (reakcia z precitlivenosti) (vyrážka)
- svrbenie v oblasti pohlavných orgánov (genitálny pruritus alebo vulvovaginálny pruritus) alebo nepríjemný pocit pri močení

Veľmi zriedkavé

- znížené hladiny vitamínu B₁₂ v krvi
- nezvyčajné výsledky vyšetrení funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída)
- začervenanie kože (erytém), svrbenie alebo svrbiaca vyrážka (žihľavka)

Neznáme (častosť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- pľuzgiere na koži (bulózny pemfigoid)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Qtrilmet

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

PVC/PCTFE/Al blister:

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

PA/Al/PVC/Al blister:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Qtrilmet obsahuje

- Liečivá sú metformín, saxagliptín a dapagliflozín.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním:
 - o Každá tableta obsahuje 850 mg metformíniumchloridu, saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 2,5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.*Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním:*
 - o Každá tableta obsahuje 1 000 mg metformíniumchloridu, saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 2,5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - o jadro tablety: sodná soľ karmelózy (E466) (pozri časť 2 „Obsah sodíka“); mikrokryštalická celulóza (E460i); krospovidón (E1202); hypromelóza (E464); laktóza (pozri časť 2 „Qtrilmet obsahuje laktózu“); stearan horečnatý (E470b); oxid kremičitý na dentálne použitie (E551).
 - o filmový obal:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním:
Makrogol (E1521); polyvinylalkohol (E1203); oxid titaničitý (E171); mastenec (E553b); žltý oxid železitý (E172); červený oxid železitý (E172); čierny oxid železitý (E172).
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním:
Makrogol (E1521); polyvinylalkohol (E1203); oxid titaničitý (E171); mastenec (E553b); žltý oxid železitý (E172); čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Qtrilmet a obsah balenia

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sú béžové, obojstranne vypuklé, oválne tablety s rozmermi 11 x 21 mm, s vyrazeným „3005“ na jednej strane.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sú zelené, obojstranne vypuklé, oválne tablety s rozmermi 11 x 21 mm, s vyrazeným „3002“ na jednej strane.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním a Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sú dostupné v blisteroch. Veľkosti balenia sú 14, 28, 56 a 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním v kalendárových blisteroch a 14, 28, 56, 60 a 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním v blisteroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>