

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Ena tableta vsebuje 850 mg metforminijevega klorida, 2,5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 5 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Ena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, 2,5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 5 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 48 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem (tableta)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Bikonveksna ovalna tableta bež barve, velika 11 x 21 mm, z vtisnjeno oznako 3005 na eni strani.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Bikonveksna ovalna tableta zelene barve, velika 11 x 21 mm, z vtisnjeno oznako 3002 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Qtrilmet je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2:

- za izboljšanje urejenosti glikemije, če metformin (s sulfonilsečnino (SU – sulphonylurea) ali brez nje) in bodisi saksagliptin bodisi dapagliflozin ne zagotavljata zadostne urejenosti glikemije.
- če se že zdravijo s hkratno uporabo metformina, saksagliptina in dapagliflozina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vsaka tableta vsebuje fiksni odmerek metformina, saksagliptina in dapagliflozina (glejte poglavje 2). Če ni na voljo ustrezne jakosti zdravila Qtrilmet, je treba namesto kombinacije s prirejenim sproščanjem uporabiti posamezne sestavine ločeno.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Qtrilmet je 2000 mg metformina/5 mg saksagliptina/10 mg dapagliflozina.

Za bolnike na dvotirnem zdravljenju bodisi s saksagliptinom bodisi dapagliflozinom in metforminom, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana

Bolniki morajo dobiti celoten dnevni odmerek zdravila Qtrilmet, enakovreden 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in celotnemu dnevni odmerku metformina, ali najbližji terapevtsko ustrezni odmerek, kot ga že jemljejo. Odmerek morajo vzeti kot dve tableti, peroralno, enkrat na dan in vedno ob istem dnevnem času, skupaj s hrano.

Prehod z ločenih tablet metformina, saksagliptina in dapagliflozina

Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet metformina, 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina na zdravilo Qtrilmet, morajo dobiti enak dnevni odmerek metformina, saksagliptina in dapagliflozina, kot ga že jemljejo, ali najbližji terapevtsko ustrezni odmerek metformina. Odmerek morajo vzeti kot dve tableti, peroralno, enkrat na dan in vedno ob istem dnevnem času, skupaj s hrano.

Prehod z metformina v obliki s takojšnjim sproščanjem na metformin v obliki s prirejenim sproščanjem

Bolnikom, ki prehajajo z metformina v obliki s takojšnjim sproščanjem na metformin v obliki s prirejenim sproščanjem, mora odmerek zdravila Qtrilmet zagotoviti metformin v odmerku, ki ga že jemljejo, ali najbližjem terapevtsko ustreznem odmerku (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Izpuščeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti dnevni odmerek in je do naslednjega odmerka še ≥ 12 ur, mora odmerek vzeti. Če pa pozabi vzeti dnevni odmerek in je do naslednjega odmerka < 12 ur, mora izpuščeni odmerek preskočiti, nato pa naslednji odmerek vzeti ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Ker je pri starejših bolnikih (≥ 65 let) verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic večja, je treba to zdravilo z naraščajočo starostjo uporabljati previdno. Da bi preprečili laktacidozo, povezano z metforminom, je treba spremljati delovanje ledvic; to še posebej velja za starejše bolnike (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Upoštevati je treba tudi tveganje za zmanjšanje volumna med uporabo tega zdravila (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj s tem zdravilom pri bolnikih, starih 75 let ali več, uvedba zdravljenja pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic (GFR 60-89 ml/min) odmerka zdravila Qtrilmet ni treba prilagoditi.

GFR je treba oceniti pred začetkom zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, potem pa vsaj enkrat na leto. Bolnikom, pri katerih obstaja večje tveganje za nadaljnje napredovanje okvare ledvic, in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, npr. na 3 do 6 mesecev.

Tega zdravila ne smejo uporabljati bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolniki s GFR < 60 ml/min (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2). Pri bolnikih s GFR < 30 ml/min je to zdravilo kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Tega zdravila ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do < 18 let še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Odmerek zdravila Qtrilmet je treba jemati peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času in s hrano, da bi zmanjšali neželene učinke metformina na prebavila. Bolnik mora vsako tableto pogoltniti celo.

Včasih se lahko neaktivne sestavine tega zdravila izločijo v blatu kot mehka, hidrirana masa, ki je lahko podobna originalni tableti.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Qtrilmet je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali z anamnezo resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom ali angioedemom, na kateri koli zaviralec dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4) ali kateri koli zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.1);
- s kakršno koli vrsto akutne metabolične acidoze (npr. z laktacidozo, diabetično ketoacidozo) (glejte poglavji 4.4 in 4.8);
- z diabetično predkomo (glejte poglavje 4.4);
- s hudo odpovedjo ledvic (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2);
- z akutnimi motnjami, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, kot so npr.:
 - o dehidracija,
 - o huda okužba,
 - o šok;
- z akutnimi ali kroničnimi boleznimi, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so npr.:
 - o srčno popuščanje ali respiratorna insuficienca,
 - o nedaven miokardni infarkt,
 - o šok;
- z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2);
- z akutno intoksikacijo z alkoholom ali z alkoholizmom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je zelo redek, toda resen presnovni zaplet, ki se najpogosteje pojavi v primeru akutnega poslabšanja delovanja ledvic, kardiorespiratorne bolezni ali sepse. V primeru akutnega poslabšanja delovanja ledvic se metformin kopiči in poveča se tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba uporabo zdravila Qtrilmet začasno prekiniti in priporočljivo je, da se bolnik posvetuje z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila [NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs]), je treba pri bolnikih, ki prejemajo metformin, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so prekomerno uživanje alkohola, insuficienca jeter, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje, vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali njihove skrbnike je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidotična dispneja, bolečine v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki jim sledi koma. Ob sumu teh simptomov mora bolnik prenehati jemati zdravilo Qtrilmet in mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in razmerje laktat/piruvat.

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom, so bili opisani redki primeri diabetične ketoacidoze (DKA), tudi smrtno nevarni in takšni s smrtnim izidom. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna in koncentracija glukoze v krvi je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l. Ali je verjetnost za DKA med uporabo večjih odmerkov dapagliflozina večja, ni znano.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj in ne glede na koncentracijo glukoze v krvi ugotoviti, ali gre za ketoacidozo.

V primeru suma na DKA ali potrjene DKA je treba zdravljenje z zdravilom Qtrilmet takoj prekiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico za večje operacije ali zaradi akutnih resnih internističnih bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z zdravilom Qtrilmet je mogoče znova začeti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo zdravila Qtrilmet je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih ali bolniki z anamnezo pankreatitisa), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Pri takšnih bolnikih je treba zaviralce SGLT2 uporabljati previdno.

Bolnikom, ki se jim je kdaj med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista ugotovljeni in zdravila Qtrilmet se ne sme uporabljati za zdravljenje takšnih bolnikov. V študijah z dapagliflozinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 so o DKA poročali s pogostnostjo "pogosti".

Spremljanje delovanja ledvic

Učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic: pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je učinkovitost manjša, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je zdravilo verjetno neučinkovito (glejte poglavje 4.2). Med preiskovanci z zmerno do hudo okvaro ledvic ($GFR < 60$ ml/min) je imel neželene učinke zvišanja kreatinina, fosforja in paratiroidnega hormona (PTH) ali hipotenzijo večji delež prejemnikov dapagliflozina kot prejemnikov placeba. Zato se zdravila Qtrilmet ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolnikih z $GFR < 60$ ml/min). To zdravilo ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($GFR < 30$ ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic.

Metformin se izloča skozi ledvice in zmerna do huda insuficienca ledvic poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Delovanje ledvic je treba oceniti:

- pred uvedbo tega zdravila in redno po njegovi uvedbi (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2);
- pred uvedbo sočasnih zdravil, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic, in redno po uvedbi takšnih zdravil (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih, pri katerih se delovanje ledvic glede na raven GFR približuje zmerni okvari ledvic, in pri starejših bolnikih, vsaj 2- do 4-krat na leto. Če se delovanje ledvic zmanjša pod $GFR < 60$ ml/min, je treba to zdravilo prenehati uporabljati.

Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno prenehati uporabljati v primeru bolezni ali motenj, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in asimptomatsko. Posebna pozornost je potrebna v okoliščinah, ko bi se lahko pojavila okvara ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki, ali ob uvedbi zdravljenja z NSAID.

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna, hipotenzijo in/ali neravnovesje elektrolitov

Zaradi mehanizma delovanja dapagliflozina zdravilo Qtrilmet poveča diurezo. To je povezano z zmernim znižanjem krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1), ki je lahko izrazitejše pri bolnikih z zelo visoko koncentracijo glukoze v krvi.

Tega zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna (npr. pri bolnikih, ki prejemajo diuretike zanke) (glejte poglavje 4.5) in bolnikih, ki imajo zmanjšanje volumna, npr. zaradi akutne bolezni (kakeršne so akutne bolezni prebavil z navzeo, bruhanjem ali drisko).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, za katere bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi, in pri starejših bolnikih.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Qtrilmet pojavijo bolezni, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna, je bolnikom priporočljivo skrbno spremljati volumsko stanje (npr. s kliničnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolite. Če se pri bolniku pojavi pomanjkanje volumna, pride v poštev začasna prekinitev zdravljenja s tem zdravilom, dokler pomanjkanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je bila povezana s tveganjem za akutni pankreatitis. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa: dolgotrajno, hudo bolečino v trebuhu. V primeru suma na pankreatitis je treba to zdravilo prenehati uporabljati. Če je akutni pankreatitis potrjen, se tega zdravila ne sme znova začeti uporabljati. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost.

V obdobju trženja saksagliptina so spontano poročali o neželenem učinku akutnem pankreatitisu.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2 (glejte poglavje 4.8). To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo ali slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Qtrilmet ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Preobčutljivostne reakcije

V izkušnjah v obdobju trženja saksagliptina so bili med njegovo uporabo zabeleženi naslednji neželeni učinki (vključno s spontano poročanami in v kliničnih preskušanjih): resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom. V primeru suma na resno

preobčutljivostno reakcijo je treba zdravilo Qtrilmet prenehati uporabljati. Dogodek je treba oceniti in uvesti drugačno zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.8).

Okužbe sečil

Zdravljenje z zaviralci SGLT2 poveča tveganje za okužbe sečil (glejte poglavje 4.8). Bolnike z znaki in simptomi okužbe sečil je treba ovrednotiti in jih nemudoma zdraviti, če je indicirano.

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli dapagliflozin in druge zaviralce SGLT2, poročali o resnih okužbah sečil, vključno z urosepso in pielonefritisom, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico. V primeru zdravljenja pielonefritisa ali urosepse je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja.

Starejši

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost za okvaro ledvic in lahko imajo večje tveganje za zmanjšanje volumna. Poleg tega je pri starejših bolnikih verjetneje, da prejemo antihipertenzivna zdravila, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna in/ali spremenijo delovanje ledvic [npr. zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitorss) ali antagonist receptorjev angiotenzina II tipa 1 (ARB – angiotensin II type 1 receptor blockers)]. Zato je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Qtrilmet upoštevati delovanje ledvic in tveganje za zmanjšanje volumna. Glede spremljanja delovanja ledvic veljajo za starejše bolnike enaka priporočila kot za vse bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Med preiskovanci, starimi ≥ 65 let, je imel neželene učinke, povezane z zmanjšanjem volumna in okvaro ali odpovedjo ledvic, večji delež prejemnikov dapagliflozina kot prejemnikov placeba (glejte poglavje 4.8).

Bolezni kože

V predkliničnih toksikoloških študijah saksagliptina so poročali o ulcerativnih in nekrotičnih kožnih spremembah na udih opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih saksagliptina niso opazili večje pojavnosti kožnih sprememb. V skupini zaviralcev DPP-4 je bil v obdobju trženja opisan izpuščaj. Izpuščaj je prav tako znan neželen učinek tega zdravila (glejte poglavje 4.8). Zato je v skladu z rutinsko oskrbo sladkornega bolnika priporočljivo spremljanje glede kožnih sprememb, npr. mehurjev, razjed ali izpuščaja.

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja so med uporabo zaviralcev DPP4, tudi saksagliptina, poročali o primerih buloznega pemfigoida, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico. V zabeleženih primerih so se bolniki praviloma odzvali na lokalno ali sistemsko imunosupresivno zdravljenje in prenehanje uporabe zaviralca DPP4. Če se bolniku med prejetjem saksagliptina pojavijo mehurji ali erozije in obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti; v pošteved pride napotitev k dermatologu za postavitve diagnoze in ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Srčno popuščanje

Izkušnje z dapagliflozinom v razredih I in II po NYHA je malo. Iz kliničnih preskušanj dapagliflozina ni izkušnje v razredih III in IV po NYHA. Izkušnje s saksagliptinom v razredih III in IV po NYHA je malo.

V preskušanju SAVOR so med prejemniki saksagliptina opazili majhen porast deleža sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja v primerjavi s prejemniki placeba, toda vzročne povezanosti niso ugotovili (glejte poglavje 5.1). Dodatna analiza ni pokazala različnega vpliva med razredi po NYHA.

Zdravilo Qtrilmet je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, npr. pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja ali z zmerno do

hudo okvaro ledvic. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi srčnega popuščanja in jim naročiti, da morajo o takšnih simptomih takoj poročati.

Artralgija

Med uporabo zaviralcev DPP-4 so v obdobju trženja poročali o bolečinah v sklepih, ki so lahko hude (glejte poglavje 4.8). Bolnikom so simptomi po prenehanju jemanja zdravila izginili, nekaterim pa so se znova pojavili po ponovni uvedbi istega ali drugega zaviralca DPP-4. Simptomi se lahko pojavijo kmalu po začetku zdravljenja ali po daljšem obdobju zdravljenja. Če se pojavijo hude bolečine v sklepih, je treba nadaljevanje zdravljenja pretehtati pri vsakem bolniku posebej.

Imunsko oslabei bolniki

V kliničnem programu saksagliptina niso raziskali pri imunsko oslabilih bolnikih, npr. po presaditvi organa ali s sindromom človeške imunske pomanjkljivosti. Profila učinkovitosti in varnosti zdravila Qtrilmet pri teh bolnikih nista ugotovljena.

Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili večje število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno bolnikom svetovati glede redne preventivne nege stopal.

Uporaba z insulinom ali insulinskimi sekretagogi, ki povzročajo hipoglikemijo

Tako saksagliptin kot dapagliflozin lahko vsak zase povečata tveganje za hipoglikemijo, če sta uporabljena v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom (sulfonilsečnino). V običajnih okoliščinah uporabe se hipoglikemija ne pojavi pri bolnikih, ki jemljejo samo metformin, lahko pa se pojavi med sočasno uporabo z drugimi zdravili, ki znižujejo glukozo. Zato je lahko za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo v primeru uporabe takšnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Qtrilmet potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Kirurški posegi

Uporabo zdravila Qtrilmet je treba prekiniti v času kirurškega posega v splošni, spinalni ali epiduralni anesteziji. Zdravljenja se ne sme ponovno uvesti prej kot 48 ur po kirurškem posegu ali po ponovnem začetku peroralnega hranjenja ter pod pogojem, da je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje za laktacidozo. Zdravilo Qtrilmet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti prej kot 48 ur po slikanju, pod pogojem, da je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Povečanje hematokrita

Med zdravljenjem z dapagliflozinom so opazili zvišanje hematokrita (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki že imajo zvišan hematokrit, je zato potrebna previdnost.

Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja zdravila imajo bolniki, ki jemljejo dapagliflozin, pozitiven izvid testa za glukozo v urinu.

Uporaba pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom

Vzročna povezanost med dapagliflozinom in rakom sečnega mehurja sicer ni verjetna (glejte poglavji 4.8 in 5.3), toda iz previdnosti zdravila Qtrilmet ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s pioglitazonom. Razpoložljivi epidemiološki podatki za pioglitazon nakazujejo majhno povečanje tveganja za raka sečnega mehurja pri sladkornih bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom.

Uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

Uporaba induktorjev CYP3A4, npr. glukokortikoidov, agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, diuretikov, karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina ali rifampicina, lahko zmanjša vpliv zdravila Qtrilmet na znižanje glukoze v krvi. V primeru sočasne uporabe z močnim induktorjem CYP3A4/5 je treba, še zlasti na začetku, kontrolirati urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5).

Vpliv na test z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s testom z 1,5-AG ni priporočljivo, ker so meritve 1,5-AG nezanesljive za ocenjevanje urejenosti glikemije pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce SGLT2. Priporoča se uporaba drugih metod za nadziranje urejenosti glikemije.

Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

Zdravilo Qtrilmet vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih delovanj so izvedli s posameznimi učinkovinami zdravila Qtrilmet.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Ker to zdravilo vsebuje metformin, spremlja akutno intoksikacijo z alkoholom povečano tveganje za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter (glejte poglavje 4.4). Izogibati se je treba uživanju alkohola ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje za laktacidozo. Zdravilo Qtrilmet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti prej kot 48 ur po slikanju, pod pogojem, da je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost

Glukokortikoidi (uporabljeni sistemsko ali lokalno), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemičen učinek. Bolnika je treba s tem seznaniti in potrebno je pogosto spremljanje glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s takšnimi zdravili; bolnika je treba spremljati glede izgube nadzora nad glukozo v krvi ali hipoglikemije. Če je potrebno, je treba med

zdravljenjem z drugim zdravilom in po prenehanju njegove uporabe odmerek antidiabetičnega zdravila prilagoditi.

Nekatera zdravila lahko neugodno vplivajo na delovanje ledvic in lahko povečajo tveganje za laktacidozo; takšna zdravila so npr. NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Na začetku uporabe in med uporabo takšnih zdravil v kombinaciji z metforminom je treba skrbno spremljati delovanje ledvic.

Diuretiki

Dapagliflozin lahko poveča učinek tiazidnih diuretikov in diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba z zdravili, ki povzročajo hipoglikemijo

Saksagliptin in dapagliflozin lahko vsak zase povečata tveganje za hipoglikemijo, če sta uporabljena v kombinaciji z insulinom ali kakšnim insulinskim sekretagogom. V običajnih okoliščinah uporabe se hipoglikemija ne pojavi pri bolnikih, ki jemljejo samo metformin, lahko pa se pojavi med sočasno uporabo z drugimi zdravili, ki znižujejo glukozo. Zato bo morda za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo v primeru uporabe takšnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Otrilmet potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Metformin

Metformin se nespremenjen izloči v urin. Pri človeku niso ugotovili nobenih presnovkov.

Saksagliptin

Presnova saksagliptina poteka predvsem s citokromom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo z uridinfosfat-glukuronoziltransferazo 1A9 (UGT1A9).

Vpliv drugih zdravil na metformin, saksagliptin ali dapagliflozin

Metformin

Klinično pomembnega medsebojnega delovanja niso ugotovili.

Saksagliptin

Sočasna uporaba saksagliptina in induktorjev CYP3A4/5 razen rifampicina (na primer karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala ali fenitoina) ni raziskana; zmanjša se lahko koncentracija saksagliptina in poveča koncentracija njegovega glavnega presnovka v plazmi. Če se saksagliptin uporabi skupaj s kakšnim močnim induktorjem CYP3A4/5, je treba skrbno spremljati urejenost glikemije.

Pri sočasni uporabi saksagliptina z močnim induktorjem CYP3A4/5 rifampicinom se je zmanjšala $C_{\max}$ saksagliptina za 53 % in AUC za 76 %. Rifampicin v odmernem intervalu ni vplival na izpostavljenost aktivnemu presnovku ali na zavrtnje aktivnosti DPP-4 v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi saksagliptina z zmernim zaviralcem CYP3A4/5 diltiazemom se je povečala $C_{\max}$ saksagliptina za 63 % in AUC za 2,1-krat ter $C_{\max}$ aktivnega presnovka za 44 % in vrednost AUC za 34 %. Ti farmakokinetični učinki niso klinično pomembni in ne zahtevajo prilagoditve odmerka.

Pri sočasni uporabi saksagliptina z močnim zaviralcem CYP3A4/5 ketokonazolom se je povečala $C_{\max}$ saksagliptina za 62 % in AUC za 2,5-krat; $C_{\max}$ aktivnega presnovka se je zmanjšala za 95 % in vrednost AUC za 88 %. Ti farmakokinetični učinki niso klinično pomembni in ne zahtevajo prilagoditve odmerka.

V študijah pri zdravih preiskovancih dapagliflozin, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, diltiazem, simvastatin, omeprazol, antacidi in famotidin niso bistveno spremenili farmakokinetike saksagliptina in njegovega glavnega presnovka.

Dapagliflozin

Po sočasni uporabi dapagliflozina in rifampicina (induktor uridin 5'-difosfo-glukuronozil-transferaze [UGT] in CYP3A4/5) so zabeležili 22-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (vrednost AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze v urinu. Ni priporočil za prilagoditev odmerka. Klinično pomembnega učinka med uporabo z drugimi induktori (npr. karbamazepinom, fenitoinom ali fenobarbitalom) ni pričakovati.

Pri sočasni uporabi dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT 1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze v urinu.

Saksagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan in simvastatin niso pomembno spremenili farmakokinetike dapagliflozina.

Vpliv metformina, saksagliptina ali dapagliflozina na druga zdravila

Metformin

Prenašalci organskih kationov (OCT – Organic cation transporters)

Metformin je substrat prenašalcev OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z:

- zaviralci OCT1 (npr. z verapamilom) lahko zmanjša učinkovitost metformina;
- induktori OCT1 (npr. z rifampicinom) lahko poveča absorpcijo metformina v prebavilih in njegovo učinkovitost;
- zaviralci OCT2 (npr. s cimetidinom, dolutegravirjem, ranolazinom, trimetoprimom, vandetanibom, isavukonazolom) lahko zmanjša ledvično izločanje metformina in tako poveča koncentracijo metformina v plazmi;
- učinkovinami, ki zavirajo tako OCT1 kot OCT2 (npr. s krizotinibom, olaparibom), lahko spremeni učinkovitost metformina in njegovo in ledvično izločanje.

Zato je v primeru sočasne uporabe teh zdravil z metforminom potrebna previdnost, še zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic, kajti koncentracija metformina v plazmi se lahko poveča (glejte poglavje 4.4).

Saksagliptin

Saksagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike dapagliflozina, metformina, glibenklamida (substrat CYP2C9), pioglitazona ([pomemben] substrat CYP2C8 in [manj pomemben] substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), simvastatina (substrat CYP3A4), učinkovin v kombiniranih peroralnih kontraceptivih (etinilestradiola in norgestimata), diltiazema ali ketokonazola.

Dapagliflozin

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, večinoma z enkratnim odmerkom, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike saksagliptina, metformina, pioglitazona ([pomemben] substrat CYP2C8 in [manj pomemben] substrat CYP3A4), sitagliptina, glimepirida (substrat CYP2C9), hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarin, substrat CYP2C9) ali antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrat CYP3A4) je povzročila 19-odstotno povečanje vrednosti AUC simvastatina in 31-odstotno povečanje vrednosti AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba tega zdravila ali njegovih sestavin (metforminijev klorid, saksagliptin in dapagliflozin) pri nosečnicah ni raziskana. Študije s saksagliptinom na živalih so pri velikih odmerkih pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Študije z dapagliflozinom na podganah so pokazale toksičnost za razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za prirojene malformacije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Qtrilmet se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje s tem zdravilom prenehati.

Ko bolnica načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, je priporočljivo, da se za zdravljenje sladkorne bolezni ne uporablja tega zdravila, temveč insulin, da bi vzdrževali koncentracijo glukoze v krvi čim bližje normalni in tako zmanjšali tveganje za malformacije ploda, povezane z nenormalno koncentracijo glukoze v krvi.

Dojenje

Metformin se pri človeku v majhni količini izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Ni znano, ali se saksagliptin in dapagliflozin in/ali njuni presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje saksagliptina in/ali njegovega presnovka v mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina oz. njegovih presnovkov v mleko ter farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3).

Tega zdravila se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva tega zdravila ali njegovih sestavin (metforminijevega klorida, saksagliptina in dapagliflozina) na plodnost pri človeku niso raziskali. Pri podganjih samcih in samicah so učinke na plodnost opazili pri velikih odmerkih saksagliptina, ki so povzročili očitne znake toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin v nobenem testiranem odmerku ni vplival na plodnost. Študije na živalih niso pokazale, da bi imel metformin toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Qtrilmet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da je bila v študijah s saksagliptinom opisana omotica. Poleg tega je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin, sulfonilsečnine).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki, povezani z zdravilom Qtrilmet, so bile okužbe zgornjih dihal (zelo pogoste), hipoglikemija v primeru uporabe s SU (zelo pogosta), prebavni simptomi (zelo pogosti)

in okužbe sečil (pogoste). V redkih primerih se lahko pojavi diabetična ketoacidoza in v zelo redkih primerih laktacidoza (glejte poglavje 4.4).

Varnostni profil kombinirane uporabe metformina, saksagliptina in dapagliflozina je bil podoben neželenim učinkom, ugotovljenim za vsako posamezno učinkovino.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostni profil temelji na združeni analizi treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj faze III pri 1169 bolnikih, ki so trajala do 52 tednov; od teh bolnikov jih je 492 prejelo kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina (glejte poglavje 5.1). Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz kliničnih preskušanj, študij varnosti po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom in izkušenj s posameznimi sestavinami v obdobju trženja. Z zdravilom Qtrilmet povezani neželeni učinki so prikazani v preglednici 1. Neželeni učinki so naštet po organskem sistemu in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so bile opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Strnjen prikaz neželenih učinkov zdravila Qtrilmet

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti ^A	Občasni ^B	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal ¹	okužba sečil ^{# 2} , vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil ^{# 3} , gastroenteritis ^{1D}	glivična okužba [#]		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) ^{# C,7}	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljive reakcije ^{1C}	anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom ^{1C}		
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija ^{D#} (v primeru uporabe s SU)	dislipidemija ^{# 4}	zmanjšanje volumna [#] , žeja [#]	diabetična ketoacidoza ^{#, H,7}	laktacidoza [§] , pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^{§G}	
Bolezni živčevja		glavobol ¹ , omotica ¹				
Bolezni prebavil	gastrointestinalni simptomi ^{§ F}	dispepsija ^{D □} , gastritis ^{D □} , motnje okusa [§]	zaprtost [#] , suhost ust [#] , pankreatitis ^{1C}			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					motnje delovanja jeter [§] , hepatitis [§]	
Bolezni sečil		dizurija [#] , poliurija ^{# D, 5}	nikturija [#] , okvara ledvic [#]			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti ^A	Občasni ^B	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj ^{#¶6}	dermatitis ^{¶C} , srbenje ^{¶C} , urtikarija ^{¶C}	angioedem ^{¶C}	eritem [§]	bulozni pemfigoid ^{C,7}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija [□] , bolečine v hrbtu [#] , mialgija ^{D□}				
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija [□] , srbenje spolovil [#] , vulvovaginalno srbenje [#]			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost ^{¶D} , periferni edemi ^{¶D}				
Preiskave		zmanjšan ledvični očistek kreatinina [#] , zvišan hematokrit ^{#E}	zvišan kreatinin v krvi [#] , zvišanje sečnine v krvi [#] , zmanjšanje telesne mase [#]			

Neželeni učinki, opisani za dapagliflozin.

¶ Neželeni učinki, opisani za saksagliptin.

§ Neželeni učinki, opisani za metformin.

□ Neželeni učinki, opisani pri kombinirani uporabi saksagliptina in metformina.

A Neželeni učinki (razen motenj okusa), o katerih so v združeni analizi varnosti poročali pri $\geq 2\%$ preiskovancev, zdravljenih s kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina, ali so o njih v združeni analizi varnosti poročali pri $< 2\%$ preiskovancev in so temeljili na podatkih o posameznih učinkovinah.

B Pogostnosti vseh občasni neželene učinkov temeljijo na podatkih o posameznih učinkovinah.

C Neželeni učinki izvirajo iz podatkov o spremljanju saksagliptina oz. dapagliflozina v obdobju trženja.

D Neželeni učinki, o katerih so poročali pri $\geq 2\%$ preiskovancev s katero koli od teh učinkovin samo in pri $\geq 1\%$ več kot s placebom, ne pa v združeni analizi varnosti.

E O vrednostih hematokrita $> 55\%$ so poročali pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % preiskovancev, ki so prejeli placebo.

F Gastrointestinalni simptomi (kar vključuje izraze navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita) se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano izzvenijo.

G Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂; to lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B₁₂. Možnost takšne etiologije je treba upoštevati, če se bolniku pojavi megaloblastna anemija.

H O tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pogostnost na podlagi letnega deleža.

1 Okužba zgornjih dihal obsega naslednje prednostne izraze: nazofaringitis, gripa, okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis, sinuzitis, bakterijski faringitis, tonzilitis, akutni tonzilitis, laringitis, virusni faringitis in virusna okužba zgornjih dihal

2 Okužba sečil obsega naslednje prednostne izraze: okužba sečil, okužba sečil z *Escherichia*, pielonefritis in prostatitis.

3 Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil obsegajo naslednje prednostne izraze: vulvovaginalna mikotična okužba, balanopostitis, glivična okužba spolovil, vaginalna okužba in vulvovaginitis.

- ⁴ Dislipidemija obsega naslednje prednostne izraze: dislipidemija, hiperlipidemija, hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija.
- ⁵ Poliurija obsega prednostna izraza poliurija in polakisurija.
- ⁶ O izpuščaju so poročali med uporabo saksagliptina in dapagliflozina v obdobju trženja. Prednostni izrazi, zabeleženi v kliničnih preskušanjih dapagliflozina, so vključevali (v zaporedju pogostnosti): izpuščaj, generaliziran izpuščaj, pruritičen izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pustulozen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj.
- ⁷ Glejte poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

V združenih podatkih o varnosti je bila celokupna pojavnost hipoglikemij (vsi zabeleženi dogodki, vključno s tistimi z glukozo v plazmi na tešče $\leq 3,9$ mmol/l, izmerjeno v centralnem laboratoriju) 2,0 % pri preiskovancih, zdravljenih s kombinacijo 10 mg dapagliflozina, 5 mg saksagliptina in metformina (kombinirano zdravljenje), 0,6 % v skupini s kombinacijo saksagliptina in metformina ter 2,3 % v skupini s kombinacijo dapagliflozina in metformina.

V 24-tedenski študiji, ki je primerjala kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina (s SU ali brez nje) z insulinom skupaj z metforminom (s SU ali brez nje), je bila celokupna pojavnost hipoglikemije pri bolnikih brez osnovnega zdravljenja s SU 12,7 % s kombinacijo in 33,1 % z insulinom. Celotna pojavnost hipoglikemije v dveh 52-tedenskih študijah, ki sta primerjali kombinirano zdravljenje z glimepiridom (SU), je bila: v 1. študiji 4,2 % za kombinirano zdravljenje, 27,9 % za glimepirid skupaj z metforminom ter 2,9 % za dapagliflozin skupaj z metforminom, v 2. študiji pa 18,5 % za kombinirano zdravljenje in 43,1 % za glimepirid skupaj z metforminom.

Zmanjšanje volumna

V združeni analizi varnosti so učinki, povezani z zmanjšanjem volumna (hipotenzija, dehidracija in hipovolemija), odražali neželene učinke dapagliflozina. O njih so poročali pri 2 preiskovancih (0,4 %) v skupini, ki je prejela kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina (resen neželen učinek sinkopa in neželene učinke zmanjšano izločanje urina), in pri 3 preiskovancih (0,9 %) v skupini, ki je prejela kombinacijo dapagliflozina in metformina (2 primera neželenega učinka sinkopa in 1 neželene učinek hipotenzija).

Zmanjšano delovanje ledvic

Kombinacija metformina/saksagliptina/dapagliflozina: V združeni analizi varnosti zdravila Qtrilmet je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih z zmanjšanjem delovanja ledvic, 2,0% pri prejemnikih kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, 1,8 % pri prejemnikih kombinacije saksagliptina in metformina ter 0,6 % pri prejemnikih kombinacije dapagliflozina in metformina. Preiskovanci z neželenim učinkom okvare ledvic so imeli izhodiščno nižjo povprečno eGFR ($61,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ v primerjavi s $93,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ v celotni skupini bolnikov). Večina učinkov ni bila resnih, so bili blagi ali zmerni in so izzveneli. Sprememba povprečnega eGFR od izhodišča do 24. tedna je bila $-1,17 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri prejemnikih kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, $-0,46 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri prejemnikih kombinacije saksagliptina in metformina ter $0,81 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri prejemnikih kombinacije dapagliflozina in metformina.

Dapagliflozin: Neželeni učinki, povezani z zvišanjem kreatinina, so bili opisani med uporabo dapagliflozina kot edine učinkovine. Zvišanja kreatinina so bila med nadaljevanjem zdravljenjem na splošno prehodna oziroma po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil

Poročani neželeni učinki vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil v združeni analizi varnosti odražajo varnostni profil dapagliflozina. O neželenem učinku okužbe spolovil so poročali pri 3,0 %

prejemnikov kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, pri 0,9 % prejemnikov kombinacije saksagliptina in metformina ter pri 5,9 % prejemnikov kombinacije dapagliflozina in metformina. Večino neželenih učinkov okužb spolovil so zabeležili pri ženskah (84 % oseb s takšno okužbo); vse okužbe so bile blage ali zmerne, so se pojavile le enkrat in večina bolnikov je nadaljevala zdravljenje.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Med obdobjem trženja so poročali o primerih Fournierjeve gangrene pri bolnikih, ki so jemali zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.4).

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom, v katero je bilo vključenih 17160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejela placebo.

Diabetična ketoacidoza

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom so v mediano 48 mesecev izpostavljenosti poročali o DKA pri 27 bolnikih v skupini z 10 mg dapagliflozina in pri 12 bolnikih v skupini s placebom. Primeri so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje študije. Od 27 bolnikov, ki se jim je DKA pojavila v skupini z dapagliflozinom, jih je v času dogodka 22 sočasno prejelo insulin. Sprožilni dejavniki za DKA so bili takšni, kot so pričakovani v populaciji s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

V združeni analizi varnosti so bile okužbe sečil uravnotežene med 3 terapevtskimi skupinami: zabeležili so jih pri 5,7 % prejemnikov kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, 7,4 % prejemnikov kombinacije saksagliptina in metformina ter 5,6 % prejemnikov kombinacije dapagliflozina in metformina. Pri enem bolniku, ki je prejemal kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina, se je kot resen neželeni učinek pojavil pielonefritis in bolnik je prenehal z zdravljenjem. O večini okužb sečil so poročali pri ženskah (81 % preiskovancev z okužbo sečil); okužbe so bile blage ali zmerne, so se pojavile le enkrat in večina bolnikov je nadaljevala zdravljenje.

Maligne bolezni

Kombinacija saksagliptina in dapagliflozina: O malignih in neopredeljenih novotvorbah so poročali pri 3 preiskovancih, vključenih v združeno analizo varnosti. Obsegale so neželene učinke: novotvorbo želodca, raka trebušne slinavke z metastazami v jetrih in invaziven duktalen karcinom dojke v skupini, ki je prejela saksagliptin, dapagliflozin in metformin. Glede na kratko latenco med prvo izpostavljenostjo zdravlilu in diagnozo tumorja vzročna povezava z nobeno od specifičnih vrst tumorjev ni verjetna.

Dapagliflozin: V združeni analizi 21 z učinkovino in placebom kontroliranih študij je bil celotni delež preiskovancev z malignimi ali neopredeljenimi tumorji med prejemniki dapagliflozina (1,50 %) in prejemniki placeba/primerjalnega zdravila (1,50 %) podoben; tudi pri živalih zbrani podatki niso pokazali signalov kancerogenosti ali mutagenosti (glejte poglavje 5.3). Pri obravnavi primerov tumorjev različnih organskih sistemov je bilo relativno tveganje z dapagliflozinom večje od 1 za nekatere tumorje (sečnega mehurja, prostate, dojke) in manjše od 1 za druge (npr. krvi in limfatičnega sistema, jajčnikov, sečil), tako da z dapagliflozinom ni bilo povezano večje celokupno tveganje za tumorje. Povečanje/zmanjšanje tveganja ni bilo statistično značilno v nobenem od organskih sistemov. Glede na pomanjkanje izsledkov o tumorjih v predkliničnih študijah in zaradi kratke latence med prvo izpostavljenostjo zdravlilu in diagnozo tumorja vzročna povezanost ni verjetna. Številsko neravnovesje pri tumorjih dojke, sečnega mehurja in prostate je treba tolmačiti previdno; to bo dodatno raziskano v študijah po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom.

Laboratorijske preiskave

Zmanjšano število limfocitov

Saksagliptin: V programu kliničnih študij saksagliptina so opazili majhno zmanjšanje absolutnega števila limfocitov, približno 100 celic/mikroliter v primerjavi s placebom. Povprečno absolutno število limfocitov je ostalo stabilno med vsakodnevno uporabo do 102 tedna. To zmanjšanje povprečnega absolutnega števila limfocitov ni bilo povezano s klinično pomembnimi neželenimi učinki.

Lipidi

Podatki terapevtskih skupin s kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina v treh posameznih študijah, vključenih v združene podatke, so pokazali trend povprečnega odstotnega zvišanja od izhodišča (zaokroženo na najbližjo desetino) pri celokupnem holesterolu (od 0,4 % do 3,8 %), holesterolu LDL (od 2,1 % do 6,9 %) in holesterolu HDL (od 2,3 % do 5,2 %), hkrati s povprečnim odstotnim znižanjem trigliceridov od izhodišča (od -3,0 % do -10,8 %).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Od 1169 preiskovancev, zajetih v združene podatke o varnosti iz 3 kliničnih preskušanj, je bilo 1007 preiskovancev (86,1 %) starih < 65 let, 162 preiskovancev (13,9 %) ≥ 65 let in 9 preiskovancev (0,8 %) ≥ 75 let. Na splošno so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so bili zabeleženi pri osebah, starih ≥ 65 let, podobni kot pri osebah, starih < 65 let. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo, pri bolnikih, starih 75 let ali več, pa zelo malo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Saksagliptin in njegov glavni presnovek se odstranita s hemodializo (23 % odmerka v štirih urah). Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni raziskano. Velik prekomeren odmerek ali sočasna tveganja metformina lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD25.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Qtrilmet združuje tri antihiperglikemična zdravila z različnim in komplementarnim mehanizmom delovanja in tako izboljša urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: metforminijev klorid, ki spada v skupino bigvanidov, zaviralec dipeptidilpeptidaze 4 (DPP-4) saksagliptin in zaviralec SGLT2 dapagliflozin.

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje bazalno in postprandialno glukozo v plazmi. Ker ne spodbuja izločanja insulina, ne povzroča hipoglikemije. Metformin morda deluje preko

treh mehanizmov: z zmanjšanjem nastajanja glukoze v jetrih zaradi zavrtja glukoneogeneze in glikogenolize, z zmernim povečanjem občutljivost na insulin s čimer izboljša periferni privzem in uporabo glukoze ter izrabo v mišicah in z upočasnitvijo absorpcije glukoze v črevesu. Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena. Metformin poveča prenašalno kapaciteto specifičnih vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUT-1 in GLUT-4).

Saksagliptin je zelo močan (K_i : 1,3 nM), selektiven, reverzibilen in kompetitiven zaviralec DPP-4, encima, odgovornega za razgradnjo inkretinskih hormonov. Posledica je od glukoze odvisno povečanje izločanja insulina, s tem pa se zmanjša koncentracijo glukoze v krvi na tešče in postprandialno.

Dapagliflozin je zelo močan (K_i : 0,55 nM), selektiven in reverzibilen zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2). Dapagliflozin prepreči reabsorpcijo filtrirane glukoze iz segmenta S1 ledvičnih tubulov in učinkovito zniža glukozo v krvi v odvisnosti od glukoze in neodvisno od insulina. Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in postprandialno, ker zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči izločanje glukoze v urinu. Večje izločanje glukoze v urinu zaradi zavrtja SGLT2 povzroči osmotsko diurezo in lahko zniža sistolični krvni tlak.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost kombinacije fiksni odmerki metformina/saksagliptina/dapagliflozina so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino/placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2. Dve preskušnji dodatka zdravljenju (v katerih so dodali bodisi dapagliflozin kombinaciji saksagliptina in metformina bodisi saksagliptin kombinaciji dapagliflozina in metformina) sta trajali 24 tednov, sledilo pa je 28-tedensko obdobje podaljšane zdravljenja. V enem preskušanju, ki je potekalo 24 tednov, so saksagliptin in dapagliflozin, dodana metforminu, primerjali s saksagliptinom ali dapagliflozinom, dodanim metforminu. Ena od dveh podpornih študij je primerjala zdravljenje s saksagliptinom in dapagliflozinom in zdravljenje z glimepiridom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana z metforminom. Druga študija je primerjala zdravljenje s saksagliptinom in dapagliflozinom in zdravljenje z insulinom glarginom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana z metforminom (s sulfonilsečnino ali brez nje).

Urejenost glikemije

Dodatno zdravljenje z dapagliflozinom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana s kombinacijo saksagliptina in metformina

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija z 28-tedenskim podaljšanjem je primerjala zaporedno dodajanje 10 mg dapagliflozina kombinaciji 5 mg saksagliptina in metformina z dodajanjem placeba kombinaciji 5 mg saksagliptina (zaviralec DPP-4) in metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno nadzorovano glikemijo ($HbA_{1c} \geq 7\%$ in $\leq 10,5\%$). Tristodvajset (320) bolnikov so v enakem številu randomizirali ali na dapagliflozin, dodan saksagliptinu in metforminu, ali na placebo, dodan saksagliptinu in metforminu. Terapevtski skupini sta bili v razmerjih dobro uravnoteženi, kar zadeva demografske značilnosti, značilnosti preiskovancev, značilnosti bolezni in zdravstveno anamnezo. Povprečna starost je bila 55,1 leta in 54,4 % je bilo žensk. Povprečno trajanje sladkorne bolezni tipa 2 ob vstopu v študijo je bilo 7,6 leta in povprečni izhodiščni HbA_{1c} je bil 8,2 %. Vsi bolniki so bili vsaj 8 tednov pred presejalnim obiskom na stabilnem odmerku metformina (1500 mg ali več na dan). Del bolnikov (101 bolnik) je vsaj 8 tednov pred presejalnim obiskom prejelo največji odmerek DPP4 in so nato za 8 tednov pred začetkom študije prešli na 5 mg saksagliptina. Preostalih 219 bolnikov je začelo jemati 5 mg saksagliptina 16 tednov pred začetkom študije.

Skupina, ki je dobila dapagliflozin, zaporedno dodan saksagliptinu in metforminu, je po 24 tednih dosegla statistično značilno večje znižanje HbA_{1c} (vrednost $p < 0,0001$) kot skupina, ki je dobila placebo, zaporedno dodan saksagliptinu in metforminu (glejte preglednico 2). Učinek na HbA_{1c} , opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih. Prilagojena povprečna sprememba HbA_{1c} od izhodišča je bila v skupini s kombinacijo dapagliflozina, saksagliptina in metformina -0,74 % (95 % IZ: -0,90; -0,57) in v skupini s kombinacijo placeba, saksagliptina in metformina 0,07 % (95 %

IZ: -0,13; 0,27). Razlika prilagojenih povprečnih sprememb od izhodišča do 52. tedna med terapevtskima skupinama je bila -0,81 % (95 % IZ: -1,06; -0,55).

Dodatno zdravljenje s saksagliptinom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana s kombinacijo dapagliflozina in metformina

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno nadzorovano glikemijo ($HbA1c \geq 7\%$ in $\leq 10,5\%$) z metforminom in dapagliflozinom samima, je primerjala zaporedno dodajanje 5 mg saksagliptina kombinaciji 10 mg dapagliflozina in metformina z dodajanjem placeba k 10 mg dapagliflozina in metforminu. 153 bolnikov je bilo randomiziranih v terapevtsko skupino, ki je dobila saksagliptin, dodan dapagliflozinu in metforminu, 162 bolnikov pa v terapevtsko skupino, ki je dobila placebo, dodan dapagliflozinu in metforminu. Terapevtski skupini sta bili v razmerjih dobro uravnoreženi, kar zadeva demografske značilnosti, značilnosti preiskovancev, značilnosti bolezni in zdravstveno anamnezo. Povprečna starost je bila 54,6 leta in 52,7 % je bilo žensk. Povprečno trajanje sladkorne bolezni tipa 2 ob vstopu v študijo je bilo 7,7 leta in povprečni izhodiščni HbA1c je bil 7,9 %. Bolniki so bili na stabilnem odmerku metformina (1500 mg ali več na dan) vsaj 8 tednov pred presejalnim obiskom in so nato prejeli zdravljenje z metforminom in 10 mg dapagliflozina 10 tednov pred začetkom študije.

Skupina, ki je dobila 5 mg saksagliptina, zaporedno dodanega 10 mg dapagliflozina in metforminu, je po 24 tednih dosegla statistično značilno večje znižanje HbA1c (vrednost $p < 0,0001$) kot skupina, ki je dobila placebo, zaporedno dodan dapagliflozinu in metforminu (glejte preglednico 2). Učinek na HbA1c, opažen 24. teden, se je ohranil do 52. tedna. Po 52 tednih je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c v skupini s saksagliptinom ter dapagliflozinom in metforminom -0,38 % (95 % IZ: -0,53; -0,22) in v skupini s placebom ter dapagliflozinom in metforminom 0,05 % (95 % IZ: -0,11; 0,20). Razlika v prilagojeni povprečni spremembi od izhodišča do 52. tedna med terapevtskima skupinama je bila -0,42 % (95 % IZ: -0,64; -0,20).

Preglednica 2. Sprememba HbA1c od izhodišča do 24. tedna, izključujoč podatke pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih so uporabili rešilne ukrepe – študiji MB102129 in CV181168

Parameter učinkovitosti	Klinična preskušanja z zaporednim dodajanjem			
	Študija MB102129		Študija CV181168	
	10 mg dapagliflozina, dodanega kombinaciji 5 mg saksagliptina + metformin (n = 160) [†]	Placebo + 5 mg saksagliptina + metformin (n = 160) [†]	5 mg saksagliptina, dodanega kombinaciji 10 mg dapagliflozina + metformin (n = 153) [†]	Placebo + 10 mg dapagliflozina + metformin (n = 162) [†]
HbA1c (%) 24. teden*				
Izhodiščno (povprečje)	8,24	8,16	7,95	7,85
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje [‡]) (95 % IZ)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)

Razlika v učinku na HbA1c		
Prilagojeno povprečje	-0,72	-0,35
(95 % IZ)	(-0,91; -0,53)	(-0,52; -0,18)
Vrednost p	< 0,0001	< 0,0001

* LRM = longitudinalne ponovljene meritve (z uporabo vrednosti pred reševalnim ukrepanjem) (LRM – Longitudinal repeated measures)

† n je število randomiziranih in zdravljenih bolnikov, pri katerih so opravili meritev učinkovitosti ob izhodišču in vsaj 1-krat po izhodišču.

‡ Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

Delež bolnikov, ki so v študiji MB102129 in študiji CV181168 dosegli HbA1c < 7%

Delež bolnikov, ki so do 24. tedna sočasnega zdravljenja dosegli HbA1c < 7,0 % ob dodatku 10 mg dapagliflozina 5 mg saksagliptina in metforminu, je bil v skupini s kombinacijo 10 mg dapagliflozina, 5 mg saksagliptina in metformina 38,0 % (95 % IZ [30,9; 45,1]) in je bil večji kot v skupini s kombinacijo placeba, 5 mg saksagliptina in metforminom, v kateri je bil 12,4 % (95 % IZ [7,0; 17,9]). Učinek na HbA1c, opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih. Prilagojeni odstotek preiskovancev s HbA1c < 7,0 % po 52 tednih je bil 29,4 % v skupini s kombinacijo dapagliflozina, saksagliptina in metformina in 12,6 % v skupini s kombinacijo placeba, saksagliptina in metformina. Prilagojena odstotna razlika med terapevtskima skupinama je bila po 52 tednih 16,8 %.

Delež bolnikov, ki so do 24. tedna sočasnega zdravljenja dosegli HbA1c < 7,0 % ob dodatku 5 mg saksagliptina 10 mg dapagliflozina in metforminu, je bil v skupini s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina 35,3 % (95 % IZ [28,2; 42,2]) in je bil večji kot v skupini s kombinacijo placeba, 10 mg dapagliflozina in metforminom, v kateri je bil 23,1 % (95 % IZ [16,9; 29,3]). Učinek na HbA1c, opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih. Prilagojeni odstotek preiskovancev s HbA1c < 7,0 % po 52 tednih je bil 29,3 % v skupini s kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina in 13,1 % v skupini s kombinacijo placeba, dapagliflozina in metformina. Prilagojena odstotna razlika med terapevtskima skupinama je bila po 52 tednih 16,2 %.

Sočasno zdravljenje s 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana z metforminom

V tem 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, z učinkovino kontroliranim preskušanjem superiornosti je sodelovalo skupno 534 odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana s samim metforminom (HbA1c $\geq$ 8 % in $\leq$ 12 %). Preskušanje je primerjalo kombinacijo 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, sočasno dodanih metforminu in 5 mg saksagliptina (zaviralec DPP-4) ali 10 mg dapagliflozina (zaviralec SGLT2), dodanega metforminu. Terapevtske skupine so bile v razmerjih dobro uravnotežene, kar zadeva demografske značilnosti, značilnosti preiskovancev, značilnosti bolezni in zdravstveno anamnezo. Povprečna starost je bila 53,8 leta in 49,8 % je bilo žensk. Povprečno trajanje sladkorne bolezni tipa 2 ob vstopu v študijo je bilo 7,6 leta, povprečni izhodiščni HbA1c je bil 8,94 % in bolniki so bili na stabilnem odmerku metformina (1500 mg na dan ali več) vsaj 8 tednov pred presejalnim obiskom. Bolnike so randomizirali v eno od treh dvojno slepih terapevtskih skupin, tako da so prejeli 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina,

dodanih metforminu, ali 5 mg saksagliptina in placebo, dodana metforminu, ali 10 mg dapagliflozina in placebo, dodana metforminu.

Po 24 tednih je skupina, ki je prejela saksagliptin in dapagliflozin, dosegla značilno večje zmanjšanje HbA1c kot skupina zgolj s saksagliptinom ali skupina zgolj z dapagliflozinom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. HbA1c 24. teden v študiji, kontrolirani z učinkovino, ki je primerjala kombinacijo 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, sočasno dodana metforminu ter 5 mg saksagliptina dodanega metforminu oziroma 10 mg dapagliflozina dodanega metforminu

Parameter učinkovitosti	5 mg saksagliptina + 10 mg dapagliflozina + metformin n = 179 [†]	5 mg saksagliptina + metformin n = 176 [†]	10 mg dapagliflozina + metformin n = 179 [†]
HbA1c (%) 24. teden*			
Izhodiščno (povprečje)	8,93	9,03	8,87
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje [‡]) (95 % interval zaupanja [IZ])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Razlika od kombinacije saksagliptin + metformin (prilagojeno povprečje [‡]) (95 % IZ)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Razlika od kombinacije dapagliflozin + metformin (prilagojeno povprečje [‡]) (95 % IZ)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LPM = longitudinalne ponovljene meritve z uporabo vrednosti pred reševalnim ukrepanjem.

[†] Randomizirani in zdravljeni bolniki.

[‡] Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

[§] Vrednost p < 0,0001.

[¶] Vrednost p = 0,0166.

Večina bolnikov v tej študiji je imela izhodiščni HbA1c > 8 % (glejte preglednico 4). Kombinacija 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, sočasno dodanih metforminu, je HbA1c dosledno znižala bolj (ne glede na izhodiščni HbA1c) kot 5 mg saksagliptina ali 10 mg dapagliflozin, dodana metforminu vsak zase. V ločeni vnaprej opredeljeni analizi podskupin so bila povprečna znižanja HbA1c od izhodišča na splošno večja pri bolnikih z višjimi izhodiščnimi vrednostmi HbA1c.

Preglednica 4. Analiza HbA1c v podskupinah randomiziranih preiskovancev po 24 tednih glede na izhodiščni HbA1c

Zdravljenje	Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča glede na izhodiščni HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % do < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptin + dapagliflozin + metformin Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-0,80 (n = 37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27; -1,80)
Saksagliptin + metformin Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-0,69 (n = 29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + metformin Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-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 = število preiskovancev, pri katerih ni bilo manjkajočih vrednosti, ne izhodiščne, ne po 24 tednih.

Delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7 %

Po 24 tednih je znižanje HbA1c na manj kot 7 % doseglo 41,4 % (95 % IZ [34,5; 48,2]) prejemnikov kombinacije 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, 18,3 % (95 % IZ [13,0; 23,5]) prejemnikov 5 mg saksagliptina in 22,2 % (95 % IZ [16,1; 28,3]) prejemnikov 10 mg dapagliflozina.

Sočasno zdravljenje s 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina v primerjavi z glimepiridom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana z metforminom

52-tedenska randomizirana, dvojno slepa, z učinkovino kontrolirana študija vzporednih skupin s slepljenim 104-tedenskim podaljšanjem je primerjala uporabo kombinacije 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina, in metformina enkrat na dan ter glimepirida (sulfonilsečnine) s povečevanjem odmerka od 1 do 6 mg skupaj s placebom in metforminom enkrat na dan pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija ni ustrezno nadzorovana (HbA1c ≥ 7,5 % in ≤ 10,5 %) z metforminom samim. Bolnikom, ki so prejeli glimepirid/placebo, so odmerek povečevali po 1 mg na dan v obdobju 12 tednov do optimalnega glikemičnega učinka (glukoza v plazmi na tešče < 6,1 mmol/l) ali do največjega toleriranega odmerka. Potem je ostal odmerek glimepirida/placeba stalen, razen v primeru zmanjšanja za preprečitev hipoglikemij.

Po 52 tednih je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča -1,35 % v skupini, ki je prejela 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina ter metformin (N = 218), in -0,98 % v skupini, ki je prejela glimepirid in metformin (N = 212) (razlika -0,37 %, 95 % IZ [-0,57; -0,18], p < 0,001).

Sočasno zdravljenje s 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina v primerjavi z insulinom glarginom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana z uporabo metformina, s sulfonilsečnino ali brez nje

24-tedenska randomizirana, odprta, z učinkovino kontrolirana študija vzporednih skupin z 28-dnevni podaljšanjem je primerjala peroralno uporabo kombinacije 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina enkrat na dan (s sulfonilsečnino ali brez nje) ter kombinacijo titriranega subkutano danega insulina glargina in metformina (s sulfonilsečnino ali brez nje) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejenostjo glikemije (HbA1c ≥ 8,0 % in ≤ 12,0 %).

Po 24 tednih je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča -1,67 % v skupini, ki je prejela 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina ter metformin (s SU ali brez nje) (N = 319); to je bilo neinferiorno spremembi -1,54 % v skupini, ki je prejela insulin glargin in metformin (s SU ali brez nje) (N = 312) (razlika -0,13 %, 95 % IZ [-0,30; 0,03]).

Telesna masa

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki glikemije niso imeli ustrezno urejene s samim metforminom, je kombinacija 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina po 52 tednih dosegla značilno razliko v povprečni spremembi telesne mase v primerjavi z glimepiridom. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila v skupini s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina -3,11 kg (95 % IZ [-3,65; -2,57]) in v skupini s kombinacijo glimepirida in metformina 0,95 kg (95 % IZ [0,38; 1,51]). Razlika v povprečni telesni masi med terapevtskima skupinama je bila po 52 tednih -4,06 kg (95 % IZ [-4,84; -3,28], $p < 0,001$).

Skupina, ki je prejela kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina (s sulfonilsečnino ali brez nje), je po 24 tednih dosegla značilno razliko v spremembi telesne mase v primerjavi s skupino, ki je uporabljala insulin glargin skupaj z metforminom (s SU ali brez nje). Povprečna sprememba od izhodišča je bila v skupini s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina -1,50 kg (95 % IZ [-1,89; -1,11]) in v skupini z insulinom glarginom skupaj z metforminom 2,14 kg (95 % IZ [1,75; 2,54]). Razlika v povprečni telesni masi med terapevtskima skupinama je bila -3,64 kg (95 % IZ [-4,20; -3,09] $p < 0,001$).

V študiji sočasnega dodatka saksagliptina in dapagliflozina je bila prilagojena povprečna sprememba telesne mase 24. teden v primerjavi z izhodiščem (izključujoč podatke po reševanju) -2,05 kg (95 % IZ [-2,52; -1,58]) v skupini s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metforminom ter -2,39 (95 % IZ [-2,87; -1,91]) v skupini z 10 mg dapagliflozina in metforminom; v skupini, ki je prejela 5 mg saksagliptina in metformin, ni bilo spremembe (0,00 kg, 95 % IZ [-0,48; 0,49]).

Krvni tlak

V študiji MB102129 in študiji CV181168 je zdravljenje z zdravilom Qtrilmet povzročilo spremembo sistoličnega krvnega tlaka od -1,3 do -2,2 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka od -0,5 do -1,2 mmHg; to je posledica blagega diuretičnega učinka zdravila Qtrilmet. Zmeren učinek na znižanje krvnega tlaka se je ohranil skozi čas in po 24 tednih je imelo sistolični KT < 130 mmHg ali diastolični KT < 80 mmHg podobno število bolnikov v vseh terapevtskih skupinah.

V študiji za primerjavo sočasnega zdravljenja z saksagliptinom in dapagliflozinom v primerjavi z glimepiridom pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana z metforminom samim, je bilo znižanje sistoličnega krvnega tlaka po 52 tednih v skupini s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina (-2,6 mmHg, 95 % IZ [-4,4; -0,8]) večje kot v skupini s kombinacijo glimepirida in metformina (1,0 mmHg, 95 % IZ [-0,9; 2,9]). Razlika v povprečnem SKT med terapevtskima skupinama je bila -3,6 mmHg (95 % IZ [-6,3; -1,0], $p = 0,007$).

Srčno-žilna varnost

V združeni analizi varnosti so o tistih srčno-žilnih neželenih učinkih, ki so bili ovrednoteni in potrjeni kot srčno-žilni učinki, poročali pri skupaj 1,0 % prejemnikov kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, pri 0,6 % prejemnikov kombinacije saksagliptina in metformina ter pri 0,9 % prejemnikov kombinacije dapagliflozina in metformina.

Metformin

Prospektivna randomizirana študija (UKPDS) je ugotovila dolgoročne koristi intenzivnega obvladovanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza rezultatov pri pretežkih bolnikih, ki so po neuspehu same diete dobivali metformin, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za kateri koli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1000 bolnik-let) v primerjavi s samo dieto (43,3 dogodka/1000

- bolnik-let), $p = 0,0023$, ter v primerjavi s skupinama z monoterapijo s sulfonilsečnino oz. insulinom (40,1 dogodka/1000 bolnik-let), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka/1000 bolnik-let, sama dieta 12,7 dogodka/1000 bolnik-let, $p = 0,017$;
 - značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metformin 13,5 dogodka/1000 bolnik-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1000 bolnik-let ($p = 0,011$) in v primerjavi s kombiniranimi skupinama z monoterapijo s sulfonilsečnino oz. insulinom 18,9 dogodka/1000 bolnik-let ($p = 0,021$);
 - značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnik-let, sama dieta 18 dogodkov/1000 bolnik-let ($p = 0,01$).

Študija za oceno žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo ob saksagliptinu – tromboliza pri miokardnem infarktu (študija SAVOR)

Preskušanje SAVOR je bilo preskušanje srčno-žilnih izidov pri 16492 bolnikih s $HbA1c \geq 6,5\%$ in $< 12\%$ (12959 z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo in 3533 takšnih, ki so imeli le več dejavnikov tveganja), randomiziranih na saksagliptin ($n = 8280$) ali placebo ($n = 8212$), dodan regionalnemu standardnemu zdravljenju glede na $HbA1c$ in srčno-žilne dejavnike tveganja. Skupina bolnikov v študiji je zajela bolnike, stare ≥ 65 let ($n = 8561$) in ≥ 75 let ($n = 2330$), z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic ($n = 13916$) kot tudi z zmerno ($n = 2240$) ali hudo ($n = 336$) okvaro ledvic.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornost) in učinkovitosti (superiornost) je bil sestavljen opazovani dogodek, ki je obsegal čas do prvega pojava katerega od naslednjih hudih neželenih srčno-žilnih dogodkov (MACE – major adverse CV events): srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Po povprečno 2-letnem spremljanju je preskušanje doseglo primarni opazovani dogodek varnosti in je dokazalo, da saksagliptin, dodan trenutnemu osnovnemu zdravljenju, v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ne poveča srčno-žilnega tveganja.

Opažali niso nobene koristi niti glede MACE niti glede umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Delež enega elementa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka – sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja – je bil v skupini s saksagliptinom večji (3,5 %) kot v skupini s placebom (2,8 %); nominalna statistična značilnost je bila v korist placeba [HR = 1,27, (95 % IZ 1,07; 1,51), $p = 0,007$]. Klinično pomembnih napovednih dejavnikov večjega relativnega tveganja ob zdravljenju s saksagliptinom ni bilo mogoče dokončno ugotoviti. Bolnike z večjim tveganjem za sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je bilo mogoče (ne glede na prejeto zdravljenje) prepoznati po znanih dejavnikih tveganja za srčno popuščanje, npr. po izhodiščni anamnezi srčnega popuščanja ali okvare ledvic. Vendar pa preiskovanci z izhodiščno anamnezo srčnega popuščanja ali okvaro ledvic, ki so prejeli saksagliptin, v primerjavi s placebom niso imeli večjega relativnega tveganja za primarni ali sekundarni sestavljeni opazovani dogodek ali za umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Delež drugega sekundarnega opazovanega dogodka, umrljivosti zaradi vseh vzrokov, je bil v skupini s saksagliptinom 5,1 % in v skupini s placebom 4,6 %. Srčno-žilne smrti so bile med terapevtskimi skupinami uravnotežene. Obstajalo je številsko neravnovesje smrti, ki niso bile srčno-žilne; teh je bilo s saksagliptinom več (1,8 %) kot s placebom (1,4 %) [HR = 1,27, (95 % IZ 1,00; 1,62), $p = 0,051$].

Dapagliflozin

Izvedli so metaanalizo srčno-žilnih dogodkov v kliničnem programu. V kliničnem programu je imelo izhodiščno anamnezo srčno-žilne bolezni (izključujoč hipertenzijo) 34,4 % preiskovancev; hipertenzijo jih je imelo 67,9 %. Razmerje ogroženosti v primerjavi dapagliflozina s primerjalnim zdravilom je bilo 0,79 (95 % IZ: 0,58; 1,07); to kaže, da dapagliflozin v tej analizi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni bil povezan z večjim srčno-žilnim tveganjem. Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt in možgansko kap so opažali z razmerjem ogroženosti 0,77 (95 % IZ: 0,54; 1,10).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Qtrilmet za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih preiskovancih in ob zaužitju na poln želodec je bila dokazana bioekvivalentnost tablet zdravila Qtrilmet in njegovih posameznih sestavin (metformin s prirejenim sproščanjem, saksagliptin in dapagliflozin).

Absorpcija

Metformin: Po enkratnem peroralnem odmerku metformina v tabletah s podaljšanim sproščanjem je bila $C_{\max}$ dosežena po mediano 7 urah in v razponu od 4 do 8 ur. Med uporabo s hrano se je obseg absorpcije metformina (merjen z vrednostjo AUC) iz tablet metformina s podaljšanim sproščanjem povečal za približno 50 %. Hrana ni vplivala na $C_{\max}$ in $t_{\max}$ metformina.

Saksagliptin: Saksagliptin se je po peroralni uporabi na tešče hitro absorbiral; največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) je dosegel v 2 urah, njegov glavni presnovek pa v 4 urah ($t_{\max}$). Vrednosti $C_{\max}$ in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka so naraščale sorazmerno s povečevanjem odmerka saksagliptina; to sorazmernost odmerku so opazili v odmerkih do 400 mg. Pri zdravih preiskovancih je bila po uporabi enega 5-mg odmerka saksagliptina povprečna vrednost AUC saksagliptina v plazmi 78 ng h/ml, njegovega glavnega presnovka pa 214 ng h/ml. Ustrezni vrednosti $C_{\max}$ v plazmi sta bili 24 ng/ml in 47 ng/ml. Intraindividualna koeficienta variacije vrednosti $C_{\max}$ in AUC saksagliptina sta bila manj kot 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi ($C_{\max}$) je bila po navadi dosežena v 2 urah po uporabi na tešče. V stanju dinamičnega ravnovesja po odmerkih 10 mg enkrat na dan sta bili geometrični sredini za vrednosti $C_{\max}$ in AUC_τ dapagliflozina 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po uporabi 10-mg odmerka je 78 %. Hrana pri zdravih preiskovancih razmeroma malo vpliva na farmakokinetiko dapagliflozina. Uporaba z zelo mastnim obrokom zmanjša $C_{\max}$ dapagliflozina do 50 % in podaljša njegov $t_{\max}$ za približno 1 uro, ne spremeni pa njegove vrednosti AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Porazdelitev

Metformin: Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek porazdelitve. Povprečni V_d je od 63 do 276 l.

Saksagliptin: Vezava saksagliptina in njegovega glavnega presnovka na beljakovine v človeškem serumu je *in vitro* zanemarljiva. Zato ni pričakovati, da bi spremenjena koncentracija beljakovin v krvi pri različnih boleznih (npr. okvari ledvic ali jeter) spremenila odstranjevanje saksagliptina. Volumen porazdelitve saksagliptina je 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin je približno 91-odstotno vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

Biotransformacija

Metformin: Metformin se nespremenjen izloči v urin. Pri človeku niso ugotovili nobenih presnovkov.

Saksagliptin: Biotransformacija saksagliptina poteka predvsem prek citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Tudi glavni aktivni presnovek saksagliptina, 5-OH-saksagliptin, je selektiven, reverzibilen, kompetitiven zaviralec DPP-4, pol tako močan kot saksagliptin.

V študijah *in vitro* saksagliptin in njegov glavni presnovek nista ne zavrla CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4 ne inducirala CYP1A2, 2B6, 2C9 ali 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom dapagliflozin-3-O-glukuronida, ki je neaktiven presnovek. Dapagliflozin-3-O-glukuronid in drugi presnovki ne znižujejo glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je pri človeku manj pomembna pot očistka.

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni ne zavrl encimov citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 ne inducirala CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Izločanje

Metformin: Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se zdravilo izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Navidezni terminalni razpolovni čas eliminacije je po peroralnem odmerku približno 6,5 ure.

Saksagliptin: Povprečni plazemski terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) saksagliptina je 2,5 ure in njegovega glavnega presnovka 3,1 ure, povprečni $t_{1/2}$ plazemskega zavrtja DPP-4 pa je 26,9 ure. Saksagliptin se odstrani po ledvični in jetrni poti. Po enkratnem 50-mg odmerku ^{14}C -saksagliptina se je v urinu 24 % radioaktivnosti izločilo v obliki saksagliptina, 36 % v obliki njegovega aktivnega presnovka in 75 % celotne radioaktivnosti. Povprečni ledvični očistek saksagliptina (~230 ml/min) je bil večji od povprečne ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (~120 ml/min); to kaže na določen delež aktivnega ledvičnega izločanja.

Dapagliflozin: Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek intravensko uporabljenega dapagliflozina je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem v urinu, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina.

Linearnost

Metformin: V razponu odmerkov metformina od 500 do 2000 mg, uporabljenih enkrat na dan, sta vrednosti AUC in $C_{\max}$ metformina v stanju dinamičnega ravnovesja manj kot sorazmerni odmerku.

Saksagliptin: vrednosti $C_{\max}$ in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka sta naraščali sorazmerno odmerku saksagliptina. Med večkratnim odmerjanjem enkrat na dan ni pri nobenem odmerku prišlo do upoštevanja vrednega kopičenja saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka. Med 14-dnevno uporabo saksagliptina v odmerkih od 2,5 mg od 400 mg enkrat na dan niso ugotovili nobene odvisnosti očistka saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka od odmerka ali od časa.

Dapagliflozin: Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno povečanju odmerka. Njegova farmakokinetika se med ponavljajočo se vsakodnevno uporabo v obdobju do 24 tednov ni spremenila s časom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Metformin: Podatkov pri osebah z zmerno insuficienco ledvic je malo in tako ni bilo mogoče zanesljivo oceniti sistemske izpostavljenosti metforminu v tej podskupini v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se razpolovni čas metformina v plazmi in krvi podaljša, njegov ledvični očistek pa se zmanjša; posledica je zvišanje koncentracije metformina v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Saksagliptin: Po enkratnem odmerku saksagliptina pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic (ali končno odpovedjo ledvic), opredeljeno glede na očistek kreatinina, je bila vrednost AUC saksagliptina 1,2-krat, do 2,1-krat oziroma 4,5-krat večja kot vrednost AUC pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Večja je bila tudi vrednost AUC 5-OH-saksagliptina. Stopnja okvare ledvic ni vplivala na $C_{\max}$ saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka.

Dapagliflozin: V primerjavi s sladkornimi bolniki tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic so imeli sladkorni bolniki tipa 2 z blago okvaro ledvic v stanju dinamičnega ravnovesja (uporaba 20 mg dapagliflozina enkrat na dan 7 dni) povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tisti z zmerno okvaro za 60 % in tisti s hudo okvaro za 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom ioheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze v urinu v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri sladkornih bolnikih tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je znašalo 85 g glukoze/dan, pri sladkornih bolnikih tipa 2 z blago okvaro ledvic 52 g/dan, pri sladkornih bolnikih tipa 2 z zmerno okvaro 18 g/dan in pri sladkornih bolnikih tipa 2 s hudo okvaro delovanja ledvic 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

Okvara jeter

Metforminijev klorid: Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli farmakokinetičnih študij metformina.

Saksagliptin: V primerjavi z zdravimi osebami je bila pri preiskovancih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) izpostavljenost saksagliptinu 1,1-krat večja in izpostavljenost BMS-510849 (presnovek saksagliptina) 22 % manjša, pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) 1,4-krat večja oz. 7 % manjša ter pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) 1,8-krat večja oz. 33 % manjša.

Dapagliflozin: Pri preiskovancih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) je bila povprečna $C_{\max}$ dapagliflozina do 12 % večja in njegova vrednost AUC do 36 % večja kot pri zdravih kontrolnih osebah. Ti razliki ne veljajo za klinično pomembni. Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) je bila povprečna $C_{\max}$ dapagliflozina 40 % večja in njegova povprečna vrednost AUC 67 % večja kot pri zdravih kontrolnih osebah.

Starejši

Metforminijev klorid: Maloštevilni podatki kontroliranih farmakokinetičnih študij metformina pri zdravih starejših osebah kažejo v primerjavi z mladimi osebami manjši celotni plazemski očistek metformina, daljši razpolovni čas in večjo $C_{\max}$. Na podlagi teh podatkov se zdi, da je spremenjena farmakokinetika metformina, povezana z naraščanjem starosti, predvsem posledica spremenjenega delovanja ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Saksagliptin: Starejši bolniki (65-80 let) so imeli vrednost AUC saksagliptina približno 60 % večjo kot mladi bolniki (18-40 let). To ne velja za klinično pomembno.

Dapagliflozin: Bolniki v starosti do 70 let zgolj zaradi starosti nimajo klinično pomembno večje izpostavljenosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi starostnega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti pri bolnikih, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Spol

Metforminijev klorid: V analizi glede na spol se farmakokinetični parametri metformina niso značilno razlikovali med zdravimi preiskovanci in bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 (moški = 19, ženske = 16). Podobno je bil v kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 antihiperglikemični učinek metformina pri moških in ženskah primerljiv.

Saksagliptin: Sistemska izpostavljenost saksagliptinu je bila pri ženskah približno 25 % večja. Med moškimi in ženskami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki saksagliptina.

Dapagliflozin: Ocenjena povprečna vrednost AUC_{ss} dapagliflozina je pri ženskah približno 22 % večja kot pri moških.

Rasa

Metforminijev klorid: Študij farmakokinetičnih parametrov metformina glede na raso niso izvedli.

Saksagliptin: Rasa ni bila statistično značilna sospremenljivka, kar zadeva navidezni očistek saksagliptina in njegovega presnovka.

Dapagliflozin: Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso ni klinično pomembno razlikovala.

Telesna masa

Saksagliptin: Vpliv telesne mase na izpostavljenost saksagliptinu je majhen in ni klinično pomemben. Ženske so imele približno 25 % večjo sistemsko izpostavljenost saksagliptinu; ta razlika ne velja za klinično pomembno.

Dapagliflozin: Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Posledično imajo lahko bolniki z majhno telesno maso nekoliko večjo izpostavljenost, tisti z veliko telesno maso pa nekoliko manjšo izpostavljenost. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka ne pri metforminu ne pri saksagliptinu in ne pri dapagliflozinu.

Saksagliptin: Pri opicah *cynomolgus* je saksagliptin povzročil reverzibilne spremembe (kraste, razjede in nekrozo) na ekstremitetah (rep, prsti, modnik in/ali nos). Raven brez opaženega učinka (NOEL – no observed effect level) za te spremembe je 1-kratna človeška izpostavljenost saksagliptinu in 2-kratna človeška izpostavljenost njegovemu glavnemu presnovku, dosežena ob priporočenem odmerku za človeka 5 mg/dan. Klinični pomen kožnih sprememb ni znan in pri človeku kožnih sprememb niso opazili.

Pri vseh testiranih živalskih vrstah so ob izpostavljenostih, ki so se začele s 7-krat tolikšno izpostavljenostjo, kot je ob priporočenem odmerku za človeka, opazili imunske spremembe: minimalno, neprogresivno limfoidno hiperplazijo v vranici, bezgavkah in kostnem mozgu, brez neželenih posledic.

Saksagliptin je povzročil gastrointestinalne toksične učinke pri psih, vključno s krvavim ali mukoidnim blatom ter enteropatijo pri večjih odmerkih; NOEL je bila 4-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 2-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku ob priporočenem odmerku za človeka. Učinek na telesno maso mladičev je bil pri samcih opazen do 92. in pri samicah do 120. postnatalnega dneva.

Predkliničnih študij s kombinacijo metformin/saksagliptin/dapagliflozin niso izvedli.

Reprodukcijska in razvojna toksičnost

Metformin: Študije z metforminom na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj.

Saksagliptin: Saksagliptin vpliva na plodnost podganjih samcev in samic v velikih odmerkih, ki povzročijo očitne znake toksičnosti. Saksagliptin ni bil teratogen v nobenem odmerku, preizkušenem pri podganah ali kuncih. V velikih odmerkih je saksagliptin pri podganah zmanjšal osifikacijo (razvojna upočasnitev) plodove medenice in telesno maso plodov (v prisotnosti toksičnih učinkov pri samicah materah); NOEL je bila 303-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 30-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku ob priporočenem odmerku za človeka. Pri kuncih so bili učinki saksagliptina omejeni na manjše skeletne spremembe, opazne le pri odmerkih, toksičnih za mater (NOEL 158-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 224-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku ob priporočenem odmerku za človeka). V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je saksagliptin ob odmerkih, toksičnih za mater, povzročil zmanjšanje mase mladičev; NOEL je bila 488-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 45-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku ob priporočenem odmerku za človeka. Učinek na telesno maso mladičev je bil pri samicah opazen do 92. in pri samcih do 120. postnatalnega dneva.

Dapagliflozin: Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (to ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) in v obdobju laktacije sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali resnost razširitve ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji na mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov (s povečanjem mase ledvic in makroskopskim povečanjem ledvic, odvisnima od odmerka); izpostavljenost mladičev pri najmanjšem testiranem odmerku je bila ≥ 15 -krat tolikšna, kot je ob največjem priporočenem odmerku za človeka. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja niso povsem izginile.

Dapagliflozin je bil uporabljen pri podganjih samicah-materah od 6. do 21. postnatalnega dneva in mladiči so mu bili posredno izpostavljeni *in utero* ter med obdobjem dojenja. Večjo pojavnost ali resnost razširitve ledvičnega meha so opazili pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le ob največjem testiranem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1415-krat večja in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana zmanjšanja telesne mase mladičev, opazili pa so jih le pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan (izpostavljenost mladičev ≥ 29 -kratnik izpostavljenosti človeka ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri najvišjem testiranem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane pri tem odmerku. NOAEL za pojav toksičnih učinkov je povezan s sistemsko izpostavljenostjo samic-mater, ki je 19-krat večja od vrednosti pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri kuncih dapagliflozin ni v nobenem od testiranih odmerkov povzročil ne maternalnih ne razvojnih toksičnih učinkov; največji testirani odmerek je ustrezal sistemski izpostavljenosti, ki je bila 1191-kratnik tiste ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1441-krat tolikšne kot ob največjem priporočenem odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev karmelozat (E466)
krospovidon (E1202)
hipromeloza (E464)
laktoza
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460i)
silicijev dioksid, dentalni (E551)

Filmska obloga

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

makrogol (E1521)
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

makrogol (E1521)
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu

Rok uporabnosti: 2 leti

Pretisni omot iz PA/Alu/PVC/alu

Rok uporabnosti: 30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu

Velikost pakiranja s 14, 28, 56 in 196 tabletami s prirejenim sproščanjem v koledarskih pretisnih omotih.

Velikost pakiranja s 14, 28, 56, 60 in 196 tabletami s prirejenim sproščanjem v pretisnih omotih.

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu

Velikost pakiranja s 14, 28, 56, 60 in 196 tabletami s prirejenim sproščanjem v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/001 14 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/002 28 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/003 56 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/004 60 tablete s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/005 196 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/006 14 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

EU/1/19/1401/007 28 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

EU/1/19/1401/008 56 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

EU/1/19/1401/009 196 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/010 14 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/011 28 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/012 56 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/013 60 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/014 196 tablet s prirejenim sproščanjem

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/015 14 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/016 28 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/017 56 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/018 60 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/019 196 tablet s prirejenim sproščanjem

EU/1/19/1401/020 14 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

EU/1/19/1401/021 28 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

EU/1/19/1401/022 56 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

EU/1/19/1401/023 196 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/024 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/025 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/026 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/027 60 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/028 196 tablet s prirejenim sproščanjem

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 850 mg metforminijevega klorida, 2,5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 5 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete s prirejenim sproščanjem

14 tablet s prirejenim sproščanjem
28 tablet s prirejenim sproščanjem
56 tablet s prirejenim sproščanjem
60 tablet s prirejenim sproščanjem
196 tablet s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu:

EU/1/19/1401/001 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/002 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/003 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/004 60 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/005 196 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/006 14 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)
EU/1/19/1401/007 28 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)
EU/1/19/1401/008 56 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)
EU/1/19/1401/009 196 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu:

EU/1/19/1401/010 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/011 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/012 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/013 60 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/014 196 tablet s prirejenim sproščanjem

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, 2,5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 5 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete s prirejenim sproščanjem

14 tablet s prirejenim sproščanjem
28 tablet s prirejenim sproščanjem
56 tablet s prirejenim sproščanjem
60 tablet s prirejenim sproščanjem
196 tablet s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT (E) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu:

EU/1/19/1401/015 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/016 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/017 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/018 60 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/019 196 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/020 14 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)
EU/1/19/1401/021 28 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)
EU/1/19/1401/022 56 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)
EU/1/19/1401/023 196 tablet s prirejenim sproščanjem (koledarski pretisni omot)

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu:

EU/1/19/1401/024 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/025 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/026 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/027 60 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/19/1401/028 196 tablet s prirejenim sproščanjem

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem **Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem** metforminijev klorid/saksagliptin/dapagliflozin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Qtrilmet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Qtrilmet
3. Kako jemati zdravilo Qtrilmet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Qtrilmet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Qtrilmet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Qtrilmet vsebuje učinkovine metformin, saksagliptin in dapagliflozin. Vsa spadajo v skupino zdravil, ki jih imenujemo peroralni antidiabetiki. To zdravilo se uporablja peroralno (tj. z zaužitjem) za zdravljenje sladkorne bolezni; vsaka od njegovih učinkovin deluje na drugačen način, da zdravi to bolezen.

To zdravilo je namenjeno za zdravljenje vrste sladkorne bolezni, imenovane "sladkorna bolezen tipa 2". Če imate sladkorno bolezen tipa 2, v trebušni slinavki ali ne nastaja dovolj insulina ali pa telo ne zmore uporabiti insulina, ki ustrezno nastaja v trebušni slinavki. To povzroči visoko koncentracijo sladkorja (glukoze) v krvi. Tri zdravila v zdravilu Qtrilmet zmanjšajo količino sladkorja v krvi; to dosežejo tako, da ali povzročijo njegovo vstopanje v celice ali njegovo izločanje iz telesa z urinom.

Zdravilo Qtrilmet se uporablja le pri odraslih, starih 18 let ali več. Uporablja se, če sladkorne bolezni ni mogoče dovolj dobro obvladati z drugimi peroralnimi zdravili za sladkorno bolezen ter s hkratno dieto in telesno dejavnostjo. Uporablja se samo, mogoče pa ga je uporabljati tudi v kombinaciji z drugačno vrsto zdravil za sladkorno bolezen, imenovano sulfonilsečnine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Qtrilmet

Ne jemljite zdravila Qtrilmet:

- če ste alergični na metformin, saksagliptin, dapagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli kakšno resno alergijsko reakcijo na druga zdravila, ki se uporabljajo za uravnavanje krvnega sladkorja, imenovana:
 - o "gliptini" (ali zaviralci DPP-4) – na primer alogliptin, linagliptin in sitagliptin ali
 - o "gliflozini" (ali zaviralci SGLT2) – na primer kanagliflozin in empagliflozin;
- če vaša sladkorna bolezen ni ustrezno nadzorovana in imate:
 - o hudo hiperglikemijo (zelo visoko koncentracijo glukoze v krvi),
 - o slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje, drisko, hitrim zmanjšanjem telesne mase,
 - o laktacidozo (glejte "Tveganje za laktacidozo", spodaj),

- ketoacidozo – to je motnja, pri kateri se v krvi nakopičijo snovi, imenovane “ketonska telesa”; ta motnja lahko povzroči diabetično predkomo. Med simptomi so bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali nenavaden vonj po sadju v izdihanem zraku;
- če ste kdaj imeli diabetično komo;
- če imate zelo zmanjšano delovanje ledvic;
- če imate kakšno hudo okužbo;
- če ste iz telesa izgubili veliko vode (to imenujemo dehidracija) – na primer zaradi dolgotrajne ali hude driske ali če ste bruhalo večkrat zapored (glejte “Opozorila in previdnostni ukrepi”, spodaj);
- če ste pred nedavnim imeli srčni infarkt, če imate srčno popuščanje, resne težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem;
- če imate težave z jetri;
- če pijete veliko alkohola, bodisi vsak dan bodisi le občasno (glejte poglavje “Zdravilo Qtrilmet skupaj z alkoholom”).

Ne vzemite zdravila Qtrilmet, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Qtrilmet posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Qtrilmet in med zdravljenjem z njim se posvetujte zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavijo bruhanje, bolečine v trebuhu, mišični krči, občutek splošnega slabega počutja s hudo utrujenostjo, težkim dihanjem, znižano telesno temperaturo ali upočasnjanim bitjem srca. To so lahko simptomi zelo redkega, a zelo resnega neželenega učinka, imenovanega **laktacidoza**, ki se lahko pojavi med uporabo zdravila Qtrilmet, zlasti če vam ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za laktacidozo povečajo tudi neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, resne okužbe, dolgotrajno postenje ali uživanje alkohola, dehidracija (za dodatne informacije glejte spodaj), težave z jetri in bolezni, ki jih spremlja zmanjšana oskrba kakšnega dela telesa s kisikom (na primer akutna huda bolezen srca). **Če se vam pojavijo simptomi laktacidoze, prenehajte jemati zdravilo Qtrilmet in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico**, ta motnja je namreč nujno zdravstveno stanje, ki lahko vodi v komo;
- če se vam pojavijo hitro zmanjšanje telesne mase, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek zadah izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja. To so lahko simptomi druge redke, toda zelo resne in včasih smrtno nevarne motnje, imenovane **diabetična ketoacidoza**. Pri tej motnji se v urinu in krvi poveča koncentracija snovi, imenovanih “ketonska telesa”; motnjo je mogoče odkriti z laboratorijskimi testi. Tveganje za pojav diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnega postenja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali večje operacije ali resne bolezni (ki povečajo potrebe telesa po insulinu). **Prenehajte jemati zdravilo Qtrilmet in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če se vam pojavijo kakšni simptomi diabetične ketoacidoze, kajti ta motnja je nujno zdravstveno stanje**;
- če ste izgubili veliko telesne tekočine, na primer s hudim bruhanjem, drisko, vročino, zaradi slabosti v želodcu (siljenje na bruhanje), s povečanim znojenjem v vročini, ali ker ne morete jesti ali piti. **Če imate kakšno bolezen ali motnjo, ki povzroči dehidracijo (izsušitev), za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Qtrilmet in se posvetujte z zdravnikom, kako naj ukrepate in kdaj lahko spet začnete jemati zdravilo Qtrilmet**;
- če imate “sladkorno bolezen tipa 1”. Zdravila Qtrilmet se ne sme uporabljati za zdravljenje te bolezni;
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen pankreasa (trebušne slinavke);
- če imate zmanjšano delovanje ledvic ali težave z jetri;
- če imate zmanjšano sposobnost telesa za obrambo pred okužbami (zmanjšano imunost), npr. zaradi bolezni, kot je aids, ali zaradi zdravil, ki jih jemljete po presaditvi organa;

- če ste kdaj imeli resno preobčutljivostno (alergijsko) reakcijo ali so vam zdravniki povedali, da ste jo morda imeli;
- če imate ali ste kdaj imeli resno bolezen srca;
- če imate dejavnike tveganja za srčno popuščanje, na primer težave z ledvicami. Zdravnik vas bo seznanil z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Med simptomi so lahko kratka sapa, hiter porast telesne mase in oteklost stopal, lahko pa se pojavijo še drugi simptomi. Bodite pozorni na te simptome; če se vam pojavi kateri od njih, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- če imate ali ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo);
- če imate zelo visoko koncentracijo sladkorja v krvi; zaradi tega lahko dehidrirate (izgubite preveč tekočine). Možni znaki dehidracije so navedeni v poglavju 4. Če imate katerega od teh znakov, morate to povedati zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Qtrilmet;
- če imate pogosto okužbe sečil, ali če imate hudo okužbo sečil, vključno z urosepso ali pielonefritsom, kar lahko povzroči vročino, mrzlico, pekoč občutek pri uriniranju, kri v urinu in bolečine v ledjih ali hrbtu. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro;
- če imate hude bolečine v sklepih;
- če za zniževanje krvnega sladkorja jemljete pioglitazon; v tem primeru uporaba zdravila Qtrilmet morda ni priporočljiva.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil: glukokortikoide, agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, diuretike, karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ali rifampicin; ta zdravila namreč lahko zmanjšajo učinek zdravila Qtrilmet (glejte "Druga zdravila in zdravilo Qtrilmet").
- če ste stari 75 let ali več;
- če preiskava krvi pokaže previsoko število rdečih krvnih celic v krvi.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Qtrilmet.

Kirurški posegi

Če potrebujete večji kirurški poseg, morate prenehati jemati zdravilo Qtrilmet v času posega in nekaj časa po njem. Zdravnik bo odločil, kdaj boš prenehali jemati zdravilo Qtrilmet in kdaj ga lahko znova začnete uporabljati.

Diabetične kožne spremembe in težave s stopali

Prizadetost kože, npr. rane ali razjede je pogost zaplet sladkorne bolezni. Izpuščaj se lahko pojavi tako med jemanjem saksagliptina kot dapagliflozina (glejte poglavje 4). Upoštevajte priporočila za nego kože, ki ste jih prejeli od zdravnika ali medicinske sestre. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite nastanek mehurjev na koži: to je namreč lahko znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Qtrilmet.

Pomembno je redno pregledovanje stopal in upoštevanje vseh nasvetov za oskrbo stopal, ki ste jih dobili od zdravstvenega delavca.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi kombinacija simptomov bolečin, občutljivosti, pordelosti ali oteklosti spolovili ali predela med spolovili in zadnjikom (presredka) skupaj z vročino ali splošnim slabim počutjem. Ti simptomi so lahko znak redke, toda resne in celo smrtno nevarne okužbe, ki jo imenujemo nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena in uniči podkožno tkivo. Fournierjeva gangrena zahteva takojšnje zdravljenje.

Delovanje ledvic

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med njegovim jemanjem morate opravljati preiskave krvi za preverjanje delovanja ledvic. Delovanje ledvic vam bodo preverjali vsaj enkrat na leto, lahko pa še pogosteje, če ste starejša oseba ali se vam delovanje ledvic slabša.

Preiskava urina

Zaradi načina delovanja zdravila Qtrilmet bo med zdravljenjem s tem zdravilom vaš urin pozitiven v preiskavah za prisotnost sladkorja.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Qtrilmet ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker pri teh bolnikih zdravilo ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Qtrilmet

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti se pred uporabo zdravila Qtrilmet posvetujte z zdravnikom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z zaviralci ACE (npr. enalapril ali ramipril) in antagonisti receptorjev angiotenzina II (npr. losartan ali kandesartan);
- insulin, sulfonilsečnine (npr. glimepirid) ali pioglitazon za znižanje krvnega sladkorja;
- zdravila, ki povečujejo nastajanje urina in znižujejo krvni pritisk (diuretiki). Zdravnik vam lahko naroči, da prenehate jemati zdravilo Qtrilmet. Možni znaki prekomernega izgubljanja tekočine iz telesa so navedeni v poglavju 4;
- zdravila, ki lahko spremenijo količino metformina v krvi, zlasti če imate zmanjšano delovanje ledvic (na primer verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib ali olaparib);
- če uporabljate zdravila, ki vsebuje katero od naslednjih učinkovin:
 - o agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2 – uporabljajo se za zdravljenje astme,
 - o karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin – zdravila za preprečevanje napadov krčev (konvulzij) ali nekatere vrste dolgotrajnih bolečin,
 - o cimetidin – uporablja se za zdravljenje težav z želodcem,
 - o kortikosteroide, na primer deksametazon – uporabljajo se za zdravljenje vnetja pri boleznih, kot sta astma in artritis,
 - o diltiazem – uporablja se za zdravljenje angine pectoris (bolečine v prsih) in za znižanje krvnega tlaka,
 - o tablete ketokonazola – uporabljajo se za zdravljenje Cushingovega sindroma (ko v telesu nastaja preveč kortizola),
 - o rifampicin – antibiotik za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza,
 - o nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) na primer ibuprofen ali celekoksib (t.i. "zaviralec COX-2") – uporabljajo se za zdravljenje bolečin in vnetja.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Qtrilmet.

Če vam morajo v krvni obtok injicirati kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod (na primer za rentgensko ali kakšno drugo slikanje), morate pred slikanjem ali ob času injiciranja prenehati jemati zdravilo Qtrilmet. Zdravnik bo odločil, kdaj morate zdravilo Qtrilmet prenehati jemati in kdaj naj znova začnete zdravljenje z njim.

Zdravilo Qtrilmet skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Qtrilmet se izogibajte prekomernemu uživanju alkohola, kajti to lahko poveča tveganje za laktacidozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Ne jemljite zdravila Qtrilmet").

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Qtrilmet med nosečnostjo ni priporočljiva. Če zanosite ali če načrtujete nosečnost, vam bo zdravnik naročil, da prenehate jemati to zdravilo. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako najbolje uravnati krvni sladkor med nosečnostjo.

Zdravila Qtrilmet ne smete uporabljati, če dojite ali nameravate dojit. Metformin v majhni količini prehaja v materino mleko. Ni znano, ali saksagliptin oziroma dapagliflozin pri človeku prehajata v materino mleko. Če dojite svojega otroka ali želite dojit, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Qtrilmet poslabšalo vašo sposobnost za upravljanje vozil ali uporabo orodij in strojev. Če pa ste med jemanjem zdravila Qtrilmet omotični, ne upravljajte vozil ali strojev. Prav tako je lahko nevarno, če vozite ali upravljate stroje, kadar se vam koncentracija sladkorja v krvi preveč zniža (hipoglikemija): takšno znižanje lahko povzroči tresenje, znojenje, hitro bitje srca, spremembo vida, glavobol in zmedenost.

Zdravilo Qtrilmet vsebuje laktozo

Zdravilo Qtrilmet vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Qtrilmet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila morate vzeti

- Zdravnik vam bo predpisal ustrezen odmerek zdravila Qtrilmet glede na koncentracijo sladkorja v krvi in glede na zdravila za sladkorno bolezen, ki ste jih jemali prej. Priporočeni odmerek sta dve tableti enkrat na dan.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Qtrilmet je 2000 mg metformina, 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina.

Prehod na zdravilo Qtrilmet

Če že jemljete metformin, saksagliptin in dapagliflozin v ločenih tabletah, ali če jemljete saksagliptin in dapagliflozin v kombinirani tableti skupaj z metforminom, vam bo zdravnik morda svetoval, da preidete na to zdravilo, tako boste jemali samo po eno tableto. Da bi preprečili preveliko odmerjanje, ne nadaljujte jemanja ločenih tablet teh zdravil hkrati z zdravilom Qtrilmet.

Jemanje tega zdravila

- Tablete zaužijte cele s pol kozarca vode.
- Tablete vzemite s hrano. Tako boste zmanjšali tveganje za neželene učinke na želodec.
- Tablete jemljite približno vsak dan ob istem času.

Zgodi se lahko, da boste v blatu opazili ostanke ovojnice tablete. To je normalno; ovojnica je tisto, kar ostane od tablete, ko se vse zdravilo sprosti.

Zdravnik vam lahko predpiše še druga zdravila za znižanje sladkorja v krvi. Pri jemanju teh drugih zdravil upoštevajte zdravnikova navodila. Tako boste dosegli najboljši izid za svoje zdravje.

Dieta in telesna dejavnost

Za obvladovanje sladkorne bolezni morate upoštevati zdravnikova navodila glede diete in telesne dejavnosti, tudi če jemljete to zdravilo. Še zlasti, če se držite diabetične diete za obvladovanje telesne mase, nadaljujte z dieto tudi med jemanjem zdravila Qtrilmet.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Qtrilmet, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet Qtrilmet, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico. S seboj vzemite škatlo zdravila. Visok prekomeren odmerek lahko povzroči laktacidozo (glejte poglavji 2 in 4).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Qtrilmet

Kako ravnati, če pozabite pravočasno vzeti zdravilo Qtrilmet:

- Če je od tedaj, ko bi morali vzeti svoj dnevni odmerek, minilo manj kot 12 ur, vzemite odmerek zdravila Qtrilmet, čim se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Če je od tedaj, ko bi morali vzeti svoj dnevni odmerek, minilo že več kot 12 ur, izpuščenega odmerka ne vzemite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Qtrilmet

Ne prenehajte jemati zdravila Qtrilmet, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Krvni sladkor se vam lahko brez tega zdravila zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri simptomi zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč:

Prenehajte jemati zdravilo Qtrilmet in takoj pojdite k zdravniku, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- **Resna alergijska (preobčutljivostna) reakcija**, ki je redka (pojavlja se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Simptomi resne alergijske reakcije so:
 - o izpuščaj,
 - o dvignjene rdeče lehe na koži (koprivnica),
 - o oteklost obraza, ustnic, jezika in žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali težave z dihanjem.
 Zdravnik vam bo morda predpisal zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije in zamenjal zdravilo za sladkorno bolezen.
- **Laktacidoza**, ki je zelo redka (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Zdravilo Qtrilmet lahko povzroči zelo redek, toda zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza.
Med simptomi laktacidoze so:
 - o bruhanje,
 - o bolečine v trebuhu,
 - o mišični krči,
 - o splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo,
 - o težko dihanje,
 - o znižanje telesne temperature in upočasnitev srčnega utripa.
 Če se to zgodi, morate **prenehati jemati zdravilo Qtrilmet in se nemudoma posvetovati z zdravnikom ali iti v najbližjo bolnišnico**, kajti laktacidoza lahko vodi v komo.
- **Pankreatitis**, pojavi se občasno (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Znaki pankreatitisa so:
 - o hude in trdovratne bolečine v trebuhu, ki se lahko širijo v hrbet,
 - o slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) in bruhanje.
- **Dehidracija (prekomerna izguba tekočine iz telesa)**, pojavi se občasno (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Znaki dehidracije so:
 - o zelo suha ali lepljiva usta, občutek hude žeje,
 - o izrazita zaspanost ali utrujenost,
 - o izločanje malo ali sploh nič urina (seča),
 - o hitro bitje srca.

- **Okužba sečil**, pojavi se pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Med znaki hude okužbe sečil so:
 - vročina, mrzlica,
 - pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju),
 - spremenjena pogostost uriniranja, vključno z nujno potrebo po pogostejšem uriniranju,
 - neprijeten vonj urina ali motni videz urina,
 - bolečine v hrbtu ali ledveno.
- **Diabetična ketoacidoza**, pojavi se redko (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi") so:
 - zvišana raven "ketonskih teles" kar pokažejo laboratorijske preiskave krvi ali urina,
 - hitro zmanjšanje telesne mase,
 - siljenje na bruhanje (slabost v želodcu) ali bruhanje,
 - bolečine v trebuhu,
 - prekomerna žeja,
 - hitro in globoko dihanje,
 - zmedenost,
 - nenavadna zaspanost ali utrujenost,
 - sladek zadah izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja.

To se lahko pojavi ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Zdravnik se lahko odloči za začasno prenehanje ali trajno opustitev zdravljenja z zdravilom Qtrilmet.

Če opazite katerega od opisanih resnih neželenih učinkov, nemudoma prenehajte jemati zdravilo Qtrilmet in takoj obiščite zdravnika.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Nekrotizirajoči fasciitis presredka** ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom (presredka), ki je zelo redka. (glejte poglavje 2, "Diabetične kožne spremembe in težave s stopali").

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Nizek krvni sladkor (hipoglikemija)**, pojavi se zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), če je to zdravilo uporabljeno skupaj z drugimi zdravili za sladkorno bolezen, ki povzročajo hipoglikemijo.
Znaki nizkega krvnega sladkorja so:
 - tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro bitje srca,
 - lakota, glavobol, spremembe vida,
 - sprememba razpoloženja ali zmedenost.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med jemanjem zdravila Qtrilmet so:

Zelo pogosti

- siljenje na bruhanje, bruhanje
- driska ali bolečine v trebuhu
- izguba teka
- okužba zgornjih dihal, vključno z:
 - okužbo v zgornjem delu prsnega koša ali v pljučih,
 - okužbo obnosnih votlin z bolečinami in občutkom polnosti za lici in očmi (sinuzitis),
 - vnetjem nosu ali žrela (nazofaringitis) (med znaki so lahko nahod ali vneto žrelo).

Pogosti

- okužba spolovil (gobice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- odvajanje več vode (urina) kot po navadi ali potreba po pogostejšem odvajanju urina
- omotica
- utrujenost
- hude bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v trebuhu in težave z želodcem (dispepsija)
- bruhanje, vnetje želodca (gastritis)
- vnetje želodca ali črevesa, po navadi zaradi okužbe (gastroenteritis)
- glavobol, bolečine v mišicah (mialgija)
- spremembe preiskav krvi (spremenjena količina holesterola ali maščob v krvi, povečanje števila rdečih krvnih celic v krvi ali zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina)
- izpuščaj
- sprememba okusa
- otekanje dlani, gležnjev ali stopal (periferni edemi).

Občasni

- žeja
- zaprtost
- prebujanje ponoči, da bi šli na vodo
- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- zmanjšano delovanje ledvic, zvišanje kreatinina ali sečnine (to se pokaže na preiskavah krvi)
- izpuščaj na koži, ki lahko obsega dvignjene bulice, draženje kože ali srbenje
- težave z doseganjem ali vzdrževanjem erekcije (erektilna disfunkcija)
- glivična okužba
- blaga alergijska (preobčutljivostna) reakcija (izpuščaj)
- srbenje v predelu spolovil (srbenje spolovil ali srbenje vulvovaginalnega predela) ali nelagodje pri uriniranju.

Zelo redki

- zmanjšanje koncentracije vitamina B₁₂ v krvi
- odstopanja pri rezultatih preiskav delovanja jeter, vnetje jeter (hepatitis)
- pordelost kože (eritem), srbenje ali srbeč izpuščaj (koprivnica).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- mehurji na koži (bulozni pemfigoid)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Qtrilmet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/alu:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot iz PA/alu/PVC/alu:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Qtrilmet

- Učinkovine so metformin, saksagliptin in dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem:
 - o Ena tableta vsebuje 850 mg metforminijevega klorida, 2,5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 5 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem:*
 - o Ena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, 2,5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 5 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - o Jedro tablete: natrijev karmelozat (E466) (glejte poglavje 2 “Vsebnost natrija”); mikrokristalna celuloza (E460i); kros повідon (E1202); hipromeloza (E464); laktoza (glejte poglavje 2 “Zdravilo Qtrilmet vsebuje laktozo”); magnezijev stearat (E470b); silicijev dioksid, dentalni (E551).
 - o Filmska obloga:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem:
makrogol (E1521); polivinilalkohol (E1203); titanov dioksid (E171); smukec (E553b); rumeni železov oksid (E172); rdeči železov oksid (E172); črni železov oksid (E172).
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem:
makrogol (E1521); polivinilalkohol (E1203); titanov dioksid (E171); smukec (E553b); rumeni železov oksid (E172); črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Qtrilmet in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg s prirejenim sproščanjem so bikonveksne, ovalne tablete bež barve, velike 11 x 21 mm, z vtisnjeno oznako 3005 na eni strani.

Tablete zdravila Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg s prirejenim sproščanjem so bikonveksne, ovalne tablete zelene barve, velike 11 x 21 mm, z vtisnjeno oznako 3002 na eni strani.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem in Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem sta na voljo v pretisnih omotih. Velikosti pakiranj so 14, 28, 56 in 196 tablet s prirejenim sproščanjem v koledarskih pretisnih omotih ter 14, 28, 56, 60 in 196 tablet s prirejenim sproščanjem v pretisnih omotih.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtunavägen

SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Hrvatska

România

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

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>