

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

Varje tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid, saxagliptinhydroklorid motsvarande 2,5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

Varje tablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid, saxagliptinhydroklorid motsvarande 2,5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 48 mg laktos (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning (tablett).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

Beige, bikonvex, 11 x 21 mm oval tablett präglad med 3005 på ena sidan.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

Grön, bikonvex, 11 x 21 mm oval tablett präglad med 3002 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Qtrilmet är avsett för vuxna patienter från 18 år med diabetes mellitus typ 2:

- för att förbättra glykemisk kontroll när metformin med eller utan sulfonureid och antingen saxagliptin eller dapagliflozin inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.
- när behandling redan inletts med metformin och saxagliptin och dapagliflozin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Varje tablett innehåller en fast dos metformin, saxagliptin och dapagliflozin (se avsnitt 2). Om lämplig styrka av Qtrilmet inte finns tillgänglig ska enskilda komponenter användas i stället för kombinationen med modifierad frisättning.

Den maximala rekommenderade dagliga dosen Qtrilmet är metformin 2 000 mg/saxagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg.

För patienter som är otillräckligt kontrollerade med en kombination med antingen saxagliptin eller dapagliflozin och metformin.

Patienterna bör få en total daglig dos Qtrilmet motsvarande saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg plus den totala dagliga dosen av metformin, eller den terapeutiskt lämpliga dos som ligger närmast den de redan tar. Dosen tas som två tabletter oralt, en gång per dag vid samma tid varje dag, tillsammans med mat.

Byte från separata tabletter med metformin, saxagliptin och dapagliflozin

Patienter som byter från separata tabletter med metformin, saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg till Qtrilmet bör få samma dagliga dos metformin, saxagliptin och dapagliflozin som de redan tar eller den närmaste terapeutiskt lämpliga dosen metformin. Dosen tas som två tabletter oralt, en gång per dag vid samma tid varje dag, tillsammans med mat.

Byte från metformin med omedelbar frisättning till metformin med modifierad frisättning

Patienter som byter från metformin tabletter med omedelbar frisättning till metformin tabletter med modifierad frisättning bör få samma dos av metformin som de redan tar eller den närmaste terapeutiskt lämpliga dosen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Missade doser

Om en daglig dos glöms och det är ≥ 12 timmar till nästa dos, ska dosen tas. Om en dos glöms och det är < 12 timmar till nästa dos, ska den glömda dosen inte tas och nästa dos ska tas vid den vanliga tidpunkten.

Särskilda populationer

Äldre

Eftersom sannolikheten är större för att äldre patienter (≥ 65 år) har nedsatt njurfunktion, bör detta läkemedel användas med försiktighet med stigande ålder. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktatacidos, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4). Risken för volymförlust med detta läkemedel bör också tas i beaktande (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av begränsad terapeutisk erfarenhet av detta läkemedel hos patienter som är 75 år och äldre, rekommenderas inte att behandling påbörjas i denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för Qtrilmet hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion, GFR 60-89 ml/min.

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Detta läkemedel ska inte användas hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (patienter med GFR < 60 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2)). Detta läkemedel är kontraindicerat hos patienter med GFR < 30 ml/min (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Detta läkemedel får inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel för barn och ungdomar i åldrarna 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Qtrilmet tas oralt en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, tillsammans med mat för att minska de gastrointestinala biverkningar som är förknippade med metformin. Varje tablett ska sväljas hel.

Emellanåt kan de inaktiva ingredienserna i detta läkemedel elimieras via feces som en mjuk, hydratiserad massa som kan likna originaltabletten.

4.3 Kontraindikationer

Qtrilmet är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare eller mot någon natrium-glukos ko-transportör 2 (SGLT-2)-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.8 och 6.1);
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis) (se avsnitt 4.4 och 4.8);
- diabetisk prekoma (se avsnitt 4.4);
- gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30$ ml/min) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2);
- akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen, till exempel:
 - o dehydrering,
 - o svår infektion,
 - o chock;
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, till exempel:
 - o hjärt- eller andningssvikt,
 - o nyligen genomgången myokardinfarkt,
 - o chock;
- nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2);
- akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (svår diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska behandlingen med Qtrilmet tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID]) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta Qtrilmet och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ($< 7,35$), förhöjd laktathalt i plasma över 5 mmol/l, ett ökat anjongap och en ökad laktat/pyruvatkvot.

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande och fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin. I ett antal fall var tecknen på detta tillstånd atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under

14 mmol/l. Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av dapagliflozin

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas vid icke-specifika symtom som illamående, kräkningar, anorexi, buksmärta, ökad törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet eller sömnhet. Patienterna bör utvärderas för ketoacidosis omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Hos patienter där DKA misstänks eller är diagnosticerat ska behandlingen med Qtrilmet avbrytas omedelbart.

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandlingen med Qtrilmet starta på nytt när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan Qtrilmet sätts in, bör faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA är bland annat patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2-diabetes och låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Förnyad start av behandling med SGLT2-hämmare för patienter med tidigare DKA under behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte, om inte någon annan tydligt avgörande orsak identifierats och åtgärdats.

Säkerhet och effekt hos patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och Qtrilmet bör inte användas av patienter med typ 1-diabetes. I studier med dapagliflozin på patienter med typ 1-diabetes rapporterades DKA som vanligt förekommande.

Övervakning av njurfunktionen

Effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (patienter med $GFR < 60$ ml/min) fick en större andel patienter som behandlades med dapagliflozin biverkningar i form av ökning av kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) och hypotoni, jämfört med placebo. Qtrilmet ska inte användas till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (patienter med $GFR < 60$ ml/min). Detta läkemedel har inte studerats vid gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30$ ml/min) eller vid terminal njursjukdom (ESRD).

Metformin utsöndras via njurarna, och måttligt till gravt nedsatt njurfunktion ökar risken för laktatacidosis (se avsnitt 4.4).

Njurfunktionen ska bedömas:

- innan behandling med detta läkemedel påbörjas och därefter regelbundet (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2);
- innan samtidig behandling initieras med läkemedel som kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet (se avsnitt 4.5);
- vid njurfunktion med GFR-nivåer som närmar sig måttligt nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter, minst 2 till 4 gånger per år. Om njurfunktionen sjunker under $GFR < 60$ ml/min bör behandlingen avbrytas.

Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och denna behandling ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion hos äldre patienter är vanligt och asymtomatiskt. Särskild försiktighet bör iakttas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel när blodtryckssänkande eller diuretisk behandling påbörjas eller när behandling med NSAID påbörjas.

Användning till patienter med risk för volymförlust, hypotoni och/eller elektrolytobalans

På grund av dapagliflozins verkningsmekanism ger Qtrilmet ökad diures associerat med en måttlig sänkning av blodtrycket (se avsnitt 5.1), som kan vara mer uttalad hos patienter med höga glukoskoncentrationer i blodet.

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning till patienter med risk för volymförlust (t.ex. patienter som får loopdiuretika) (se avsnitt 4.5) eller som har volymförlust t.ex. på grund av akut sjukdom (såsom gastrointestinal sjukdom med illamående, kräkningar eller diarré).

Försiktighet ska iakttas hos patienter för vilka ett blodtrycksfall inducerat av dapagliflozin kan utgöra en risk, såsom patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter som får blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen eller äldre patienter.

För patienter som får Qtrilmet och drabbas av tillstötande tillstånd som kan leda till volymförlust, rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. läkarundersökning, blodtrycksmätningar, laborietester inklusive hematokrit) och elektrolyter. Tillfälligt behandlingsavbrott av detta läkemedel rekommenderas för patienter som utvecklar volymförlust tills förlusten har korrigerats (se avsnitt 4.8).

Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärt. Om pankreatit misstänks ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas; om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med detta läkemedel inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Vid erfarenhet efter marknadsintroduktion av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Vid erfarenhet efter marknadsintroduktion har fall av nekrotiserande fasciit i perineum (också känt som Fourniers gangrän) rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare (se avsnitt 4.8). Detta är ett sällsynt men allvarligt och potentiellt livshotande tillstånd som kräver ett akut kirurgiskt ingrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Qtrilmet sättas ut och omedelbar behandling (inklusive antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Överkänslighetsreaktioner

Vid erfarenhet efter marknadsintroduktion, inkluderande spontana rapporter och kliniska studier, har följande biverkningar rapporterats vid användning av saxagliptin: allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem. Behandlingen med Qtrilmet ska

avbrytas om en allvarlig överkänslighetsreaktion misstänks. Händelsen bör utvärderas och alternativ diabetesbehandling ska sättas in (se avsnitt 4.8).

Urinvägsinfektioner

Behandling med SGLT2-hämmare ökar risken för urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.8). Patienter med tecken och symtom på urinvägsinfektioner bör utvärderas och behandlas omedelbart, om indicerat.

Det har förekommit rapporter efter marknadsintroduktion om allvarliga urinvägsinfektioner, inklusive urosepsis och pyelonefrit som krävde sjukhusvård hos patienter som fick dapagliflozin och andra SGLT2-hämmare. Ett tillfälligt avbrott av behandlingen bör övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre

Sannolikheten för nedsatt njurfunktion är större hos äldre patienter och de kan löpa större risk att utveckla volymförlust. Sannolikheten är dessutom större att äldre patienter behandlas med blodtryckssänkande läkemedel som orsakar volymförlust och/eller förändringar i njurfunktion [t.ex. angiotensinkonvertashämmare (ACE-1) och angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB)]. Hänsyn bör därför tas till njurfunktion och risk för volymförlust innan behandling med Qtrilmet inleds. Samma rekommendationer för övervakning av njurfunktion gäller för äldre patienter som för alla patienter (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Bland patienter ≥ 65 år hade en större andel av patienterna som behandlades med dapagliflozin biverkningar som var relaterade till volymförlust och nedsatt njurfunktion eller njursvikt jämfört med placebo (se avsnitt 4.8).

Hudbesvär

Ulcerösa och nekrotiska hudlesioner har rapporterats på extremiteter hos apor i icke kliniska toxicitetsstudier med saxagliptin (se avsnitt 5.3). Ingen ökad incidens av hudlesioner observerades i kliniska studier med saxagliptin. Hudutslag har beskrivits i rapporter efter marknadsintroduktion av DPP-4-hämmare. Hudutslag är också känt som en biverkning av detta läkemedel (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas, i enlighet med den rutinmässiga vården av diabetespatienten, kontroll av hudbesvär såsom blåsor, sår eller utslag.

Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid som krävt sjukhusvistelse vid användning av DPP-4-hämmare, inklusive saxagliptin, har rapporterats efter introduktion på marknaden. I rapporterade fall svarade patienter vanligtvis på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling och utsättning av DPP-4-hämmare. Om en patient som får saxagliptin utvecklar blåsor eller erosioner och bullös pemfigoid misstänks, ska behandling med detta läkemedel avbrytas och remiss till en dermatolog bör övervägas för diagnostik och lämplig behandling (se avsnitt 4.8).

Hjärtsvikt

Erfarenhet är begränsad med dapagliflozin i NYHA klass I-II. Erfarenhet saknas från kliniska studier med dapagliflozin i NYHA klass III-IV. Erfarenhet är begränsad med saxagliptin i NYHA klass III-IV.

I SAVOR-studien sågs en liten ökning av frekvensen av sjukhusvister för hjärtsvikt hos saxagliptinbehandlade patienter jämfört med placebo, även om något orsakssamband inte har fastställts (se avsnitt 5.1). Ytterligare analys indikerade inte någon differentiell effekt mellan NYHA klasserna.

Försiktighet är motiverad om Qtrilmet används hos patienter med kända riskfaktorer för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, såsom anamnes på hjärtsvikt eller måttligt till gravt nedsatt

njurfunktion. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på hjärtsvikt och uppmanas att omedelbart rapportera sådana symtom.

Artralgi

Ledsmärta, som kan vara svår, har rapporterats i rapporter efter marknadsintroduktion av DPP-4-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna upplevde symtomlindring efter utsättande av läkemedlet och vissa upplevde att symtomen återkom vid återinförande av samma eller annan DPP-4-hämmare. Symtomdebut efter påbörjad behandling kan ske snabbt eller efter längre behandlingsperioder. Om en patient uppvisar svår ledsmärta ska fortsatt behandling bedömas individuellt.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Patienter med nedsatt immunförsvar, såsom patienter som har genomgått organtransplantation eller patienter som diagnostiserats med humant immunbristsyndrom, har inte studerats i det kliniska programmet med saxagliptin. Effekt- och säkerhetsprofilerna för Qtrilmet hos dessa patienter har därför inte fastslagits.

Amputation av nedre extremiteter

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör en klasseffekt. Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att ge patienten råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Användning tillsammans med insulin eller insulinfrisättande antidiabetika som är kända för att orsaka hypoglykemi

Både saxagliptin och dapagliflozin kan individuellt öka risken för hypoglykemi då de kombineras med insulin eller en insulinsekretagog (sulfonureid). Hypoglykemi inträffar inte hos patienter som får metformin vid normal användning men kan inträffa vid samtidig behandling med andra glukossänkande läkemedel. En lägre dos insulin eller insulinsekretagog kan därför krävas när dessa läkemedel används i kombination med Qtrilmet (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Kirurgi

Qtrilmet måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Qtrilmet ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Förhöjd hematokrit

Förhöjd hematokrit observerades med dapagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8). Därför är försiktighet motiverad hos patienter som redan har förhöjd hematokrit.

Laboratorieanalyser av urin

På grund av dess verkningsmekanism kommer patienter som tar dapagliflozin att testa positivt för glukos i urinen.

Användning till patienter som behandlas med pioglitazon

Även om ett orsakssamband mellan dapagliflozin och blåscancer är osannolikt (se avsnitt 4.8 och 5.3), rekommenderas, av säkerhetsskäl, inte användning av detta läkemedel till patienter som samtidigt behandlas med pioglitazon. Tillgängliga epidemiologiska data för pioglitazon tyder på en liten ökad risk för blåscancer hos diabetespatienter som behandlas med pioglitazon.

Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

Användning av CYP3A4-inducerare som glukokortikoider, beta 2-agonister, diuretika, karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin och rifampicin kan minska den glukossänkande effekten av Qtrilmet. Glykemisk kontroll ska utvärderas, särskilt i början, då det används tillsammans med potenta CYP3A4/5-inducerare (se avsnitt 4.5).

Interferens vid analys av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Övervakning av glykemisk kontroll med analys av 1,5-AG rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG är otillförlitliga när det gäller att bedöma glykemisk kontroll hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Användning av andra metoder för att övervaka glykemisk kontroll rekommenderas.

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med de enskilda aktiva substanserna i Qtrilmet.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion p.g.a. att detta läkemedel innehåller den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Qtrilmet ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Glukokortikoider (som ges systemiskt och lokalt), beta 2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukoskontrollerna göras oftare, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel, samt observeras med avseende på försämrad kontroll av blodglukos samt hypoglykemi. Dosen av det glukossänkande läkemedlet bör vid behov justeras vid behandling med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAIDs, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare,

angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Diuretika

Dapagliflozin kan öka den diuretiska effekten av tiazid och loopdiuretika och öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Användning tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi

Saxagliptin och dapagliflozin kan individuellt öka risken för hypoglykemi då de kombineras med insulin eller en insulinsekretagog. Hypoglykemi inträffar inte hos patienter som får metformin vid normal användning men kan inträffa vid samtidig behandling med andra glukossänkande läkemedel. En lägre dos insulin eller insulinsekretagog kan därför krävas för att minska risken för hypoglykemi när dessa läkemedel används i kombination med Qtrilmet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Metformin

Metformin utsöndras oförändrad i urin. Inga metaboliter har identifierats hos människor.

Saxagliptin

Metabolismen av saxagliptin medieras primärt via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Metabolismen av dapagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering medierat av uridindifosfat (UDP)-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9).

Effekten av andra läkemedel på metformin, saxagliptin eller dapagliflozin

Metformin

Inga kliniskt relevanta interaktioner har identifierats.

Saxagliptin

Samtidig administrering av saxagliptin och annan CYP3A4/5-inducerare än rifampicin (såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital och fenytoin) har inte studerats och kan resultera i en reducerad plasmakoncentration av saxagliptin och en ökning av koncentrationen av dess främsta metabolit. Glykemisk kontroll ska noggrant utvärderas då saxagliptin används tillsammans med en potent CYP3A4/5-inducerare.

Samtidig administrering av saxagliptin med den potenta induceraren av CYP3A4/5, rifampicin, minskade saxagliptins C_{max} och AUC med 53 % respektive 76 %. Exponering för den aktiva metaboliten och plasma DPP-4-aktivitetshämmningen över ett dosintervall påverkades inte av rifampicin (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av saxagliptin med den måttliga hämmaren av CYP3A4/5, diltiazem, ökade saxagliptins C_{max} och AUC med 63 % respektive 2,1 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 44 % respektive 34 %. Dessa farmakokinetiska effekter är inte kliniskt signifikanta och kräver inte dosjustering.

Samtidig administrering av saxagliptin med den potenta hämmaren av CYP3A4/5, ketokonazol, ökade saxagliptins C_{max} och AUC med 62 % respektive 2,5 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 95 % respektive 88 %. Dessa farmakokinetiska effekter är inte kliniskt signifikanta och kräver inte dosjustering.

I studier utförda på friska försökspersoner förändrades inte farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit på något betydelsefullt sätt av dapagliflozin, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, diltiazem, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin.

Dapagliflozin

Efter samtidig administrering av dapagliflozin tillsammans med rifampicin (en inducerare av uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferas [UGT] och CYP3A4/5) observerades 22 % minskning av systemisk exponering (AUC) för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas. Någon kliniskt relevant effekt tillsammans med andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin och mefenamsyra (en hämmare av UGT 1A9) sågs en 55 % ökning av den systemiska exponeringen för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar.

Farmakokinetiken för dapagliflozin ändrades inte påtagligt av saxagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Effekten av metformin, saxagliptin eller dapagliflozin på andra läkemedel

Metformin

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin;
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption och effekten av metformin;
- OCT2-hämmare (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metformin;
- hämmare av både OCT1 och OCT2 (såsom erizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, när dessa läkemedel ges samtidigt med metformin, eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka (se avsnitt 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptin ändrade inte påtagligt farmakokinetiken för dapagliflozin, metformin, glibenklamid (ett CYP2C9-substrat), pioglitazon (ett CYP2C8- [främst] och CYP3A4- [mindre] substrat), digoxin (ett P-gp-substrat), simvastatin (ett CYP3A4-substrat), de aktiva komponenterna i ett kombinerat oralt preventivmedel (etinylestradiol och norgestimat), diltiazem eller ketokonazol.

Dapagliflozin

I interaktionsstudier som utförts på friska försökspersoner där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken för saxagliptin, metformin, pioglitazon (ett CYP2C8- [främst] och CYP3A4- [mindre] substrat), sitagliptin, glimepirid (ett CYP2C9-substrat), hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett CYP2C9-substrat) eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR. Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19 % ökning av AUC för simvastatin och en 31 % ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av detta läkemedel eller dess komponenter (metforminhydroklorid, saxagliptin och dapagliflozin) har inte studerats hos gravida kvinnor. Djurstudier med saxagliptin har visat

reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Studier med dapagliflozin på råttor har påvisat toxicitet på njurar under utveckling under den tidsperiod som motsvarar den andra och tredje trimestern av graviditet hos människa (se avsnitt 5.3). En begränsad mängd data från användningen av metformin hos gravida kvinnor tyder inte på ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Qtrilmet ska inte användas under graviditet. Om graviditet upptäcks ska behandling med detta läkemedel avbrytas.

Om patienten planerar att bli gravid, och under graviditet, rekommenderas att diabetes inte behandlas med detta läkemedel, utan att insulin används för att hålla blodglukosnivåerna så normala som möjligt, för att minska risken för missbildningar hos fostret i samband med onormala blodglukosnivåer.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölks i små mängder. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Det är okänt om saxagliptin och dapagliflozin och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Djurstudier har visat att saxagliptin och/eller metaboliter utsöndras i mjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av dapagliflozin/metaboliter i mjölk, såväl som farmakologiskt medierade effekter på diande avkomma (se avsnitt 5.3).

Detta läkemedel ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av detta läkemedel eller dess komponenter (metforminhydroklorid, saxagliptin och dapagliflozin) på fertiliteten hos människor har inte studerats. Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honrättor vid höga doser saxagliptin som gav uppenbara tecken på toxicitet (se avsnitt 5.3). Hos han- och honrättor visade dapagliflozin inga effekter på fertiliteten vid någon av de doser som testades. För metformin har djurstudier inte visat några reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Qtrilmet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man beakta att yrsel har rapporterats i studier med saxagliptin. Dessutom ska patienterna varnas för risken för hypoglykemi när detta läkemedel används i kombination med andra glukossänkande läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. insulin och sulfonureid).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna för Qtrilmet är övre luftvägsinfektioner (mycket vanliga), hypoglykemi vid användning tillsammans med SU (mycket vanliga), gastrointestinala symtom (mycket vanliga) och urinvägsinfektioner (vanliga). Diabetesketoacidosis kan inträffa i sällsynta fall och laktatacidosis kan inträffa i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för den kombinerade användningen av metformin, saxagliptin och dapagliflozin kan jämföras med de biverkningar som identifierats för de enskilda komponenterna.

Tabell med biverkningar

Säkerhetsprofilen är baserad på poolad analys av tre placebokontrollerade kliniska fas 3-studier på 1 169 patienter i upp till 52 veckor, varav 492 patienter fick en kombination av saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg plus metformin (se avsnitt 5.1). Ytterligare säkerhetsdata inkluderar kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännande och erfarenhet efter marknadsintroduktion av monokomponenterna. Biverkningarna för Qtrilmet presenteras i tabell 1. Biverkningarna är listade enligt organsystemklass (SOC) och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Sammanställning av rapporterade biverkningar för Qtrilmet

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga ^A	Mindre vanliga ^B	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion ¹	Urinvägsinfektion ^{#1,2} , vulvovaginit, balanit och relaterad genital infektion ^{#3} , gastroenterit ^{1D}	Svampinfektion [#]		Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) ^{#,C,7}	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner ^{1C}	Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock ^{1C}		
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi ^{D#1} (vid användning tillsammans med SU)	Dyslipidemi ^{#4}	Volymförlust [#] , törst [#]	Diabetisk ketoacidosis [#] , ^{H,7}	Laktatacidos [§] , Vitamin B ₁₂ -brist ^{§G}	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk ¹ , yrsel ¹				
Magtarmkanalen	Gastrointestinala symtom ^{§F}	Dyspepsi ^{D□} , gastrit ^{D□} , smakrubbning [§]	Förstoppning [#] , mun-torrhet [#] , pankreatit ^{1C}			
Lever och gallvägar					Leverfunktionsstörningar [§] , hepatit [§]	
Njurar och urinvägar		Dysuri [#] , polyuri ^{#D,5}	Nokturi [#] , nedsatt njurfunktion [#]			
Hud och subkutan vävnad		Utslag ^{#16}	Dermatit ^{1C} , pruritus ^{1C} , urtikaria ^{1C}	Angio-ödem ^{1C}	Erytem [§]	Bullös pemfigoid ^{C,7}
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi [□] , ryggsmärta [#] , myalgi ^{D□}				

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga ^A	Mindre vanliga ^B	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion [□] , genital klåda [#] , vulvo-vaginal klåda [#]			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Trötthet ^{†D} , perifert ödem ^{†D}				
Undersökningar		Sänkt renal kreatininclearance [#] , förhöjd hematokrit ^{#E}	Förhöjt blodkreatinin [#] , förhöjd blodurea [#] , viktnedgång [#]			

Biverkning som rapporterats för dapagliflozin.

† Biverkning som rapporterats för saxagliptin.

§ Biverkning som rapporterats för metformin.

□ Biverkning som rapporterats för den kombinerade användningen av saxagliptin och metformin.

^A Biverkningar, förutom smakstörningar, som rapporterats hos $\geq 2\%$ av patienterna som behandlades med den kombinerade användningen av saxagliptin + dapagliflozin + metformin i den poolade säkerhetsanalysen, eller som rapporterades hos $< 2\%$ i den poolade säkerhetsanalysen baserades på data för de enskilda komponenterna.

^B Frekvenserna för alla mindre vanliga biverkningar baserades på data för de enskilda komponenterna.

^C Biverkning kommer från övervakningsdata efter marknadsintroduktion för saxagliptin eller dapagliflozin.

^D Biverkningar rapporterades hos $\geq 2\%$ hos patienterna med endera monokomponenten, och hos $\geq 1\%$ fler än placebo, men inte i den poolade säkerhetsanalysen.

^E Hematokritvärden på $> 55\%$ rapporterades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med dapagliflozin 10 mg mot 0,4 % hos placebopatienter.

^F Gastrointestinala symtom (inordnade termer inklusive illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och nedsatt aptit förekommer oftast när behandling inleds och upphör i de flesta fall spontant.

^G Långtidsbehandling med metformin har varit förenad med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist megaloblastisk anemi. Sådan etiologi bör beaktas vid fynd av megaloblastisk anemi.

^H Rapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med typ 2-diabetes. Frekvensen baseras på antal fall per år.

¹ Övre luftvägsinfektion inkluderar följande föredragna termer: nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion, faryngit, rinit, sinuit, bakteriell faryngit, tonsillit, akut tonsillit, laryngit, viral faryngit och viral övre luftvägsinfektion.

² Urinvägsinfektion inkluderar följande föredragna termer: urinvägsinfektion, *Escherichia* urinvägsinfektion, pyelonefrit och prostatit.

³ Vulvovaginit, balanit och tillhörande genital infektion inkluderar följande föredragna termer: vulvovaginal svampinfektion, balanopostit, genital svampinfektion, vaginal infektion och vulvovaginit.

⁴ Dyslipidemi inkluderar följande föredragna termer: dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi.

⁵ Polyuri inkluderar följande föredragna termer: polyuri och pollakiuri.

⁶ Utslag har rapporterats vid användning av saxagliptin och dapagliflozin efter marknadsintroduktion.

Föredragna termer, listade i frekvensordning, har rapporterats i kliniska studier för dapagliflozin: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulo-papulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag.

⁷ Se avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

I den poolade säkerhetsanalysen var den totala incidensen av hypoglykemi (alla rapporterade händelser inklusive de med centrallaboratorievärden för FPG $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0 % hos patienter som behandlades med dapagliflozin 10 mg och saxagliptin 5 mg plus metformin (kombinationsterapi), 0,6 % i saxagliptin- plus metformingruppen, och 2,3 % i dapagliflozin- plus metformingruppen.

I en 24 veckors studie, där kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin plus metformin med eller utan SU jämfördes med insulin plus metformin med eller utan SU, var totala incidensen för hypoglykemi hos patienter utan bakgrundsbehandling med SU 12,7 % för kombinationen jämfört med 33,1 % för insulin. Den totala incidensen för hypoglykemi i två 52 veckors studies där kombinationsbehandling jämfördes med glimepirid (SU) var: för den första studien, 4,2 % för kombinationsbehandlingen jämfört med 27,9 % för glimepirid plus metformin jämfört med 2,9 % för dapagliflozin plus metformin; för den andra studien, 18,5 % för kombinationsbehandlingen jämfört med 43,1 % för glimepirid plus metformin.

Volymförlust

I den poolade säkerhetsanalysen var episoder relaterade till volymförlust (hypotension, uttorkning och hypovolemi) en reflektion av biverkningarna med dapagliflozin och rapporterades hos två patienter (0,4 %) i gruppen med saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (allvarlig biverkning [SAE] med synkope och en biverkning relaterad till minskad urinutsöndring), och 3 patienter (0,9 %) i gruppen dapagliflozin plus metformin (två biverkningar med synkope och en med hypotension).

Nedsatt njurfunktion

Kombination av metformin/saxagliptin/dapagliflozin: I den poolade säkerhetsanalysen för Qtrilmet var förekomsten av biverkningar relaterade till nedsatt njurfunktion 2,0 % hos patienter i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 1,8 % hos patienter i gruppen saxagliptin plus metformin, och 0,6 % hos patienter i gruppen dapagliflozin plus metformin. Patienter med biverkningen nedsatt njurfunktion hade lägre genomsnittliga eGFR-värden vid studiestart med 61,8 ml/min/1,73 m² jämfört med 93,6 ml/min/1,73 m² i den totala populationen. Majoriteten av dessa biverkningar ansågs vara icke allvarliga, lätta eller måttliga i intensitet, och var övergående. Förändringen i genomsnittligt eGFR från utgångsvärdet vid vecka 24 var -1,17 ml/min/1,73 m² i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² i gruppen saxagliptin plus metformin, och 0,81 ml/min/1,73 m² i gruppen dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: Biverkningar relaterade till ökning av kreatinin har rapporterats för dapagliflozin som monokomponent. Ökningen av kreatinin var vanligtvis övergående vid fortsatt behandling eller reversibel efter utsättande av behandling.

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner

De rapporterade biverkningarna vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner från den poolade säkerhetsanalysen reflekterade säkerhetsprofilen för dapagliflozin. Biverkningen genital infektion rapporterades hos 3,0 % av patienterna i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,9 % i gruppen saxagliptin plus metformin och 5,9 % av patienterna i gruppen dapagliflozin plus metformin. De flesta genitala infektionerna rapporterades hos kvinnor (84 % av patienterna med genital infektion), var lindriga eller måttliga vad gäller intensitet, med enstaka förekomst, och de flesta patienterna fortsatte med behandlingen.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av Fourniers gangrän har rapporterats efter lansering hos patienter som tagit SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin (se avsnitt 4.4).

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin som inkluderade 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 och en median exponeringstid på 48 månader, rapporterades totalt 6 fall av Fourniers gangrän, ett i gruppen med dapagliflozinbehandling och 5 i placebogruppen.

Diabetesketoacidosis

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin, med en median exponeringstid på 48 månader, rapporterades DKA-händelser hos 27 patienter i gruppen dapagliflozin 10 mg och hos 12 patienter i placebogruppen. Händelserna inträffade jämnt fördelade över studieperioden. Av de 27 patienterna med DKA-händelser i dapagliflozingruppen hade 22 samtidig behandling med insulin vid tidpunkten för händelsen. Utlösande faktorer för DKA var som förväntat i en population med diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.4).

Urinvägsinfektioner

I den poolade säkerhetsanalysen balanserades urinvägsinfektioner i de 3 behandlingsgrupperna: 5,7 % i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4 % i gruppen saxagliptin plus metformin och 5,6 % i gruppen dapagliflozin plus metformin. En patient i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin upplevde den allvarliga biverkningen pyelonefrit och avbröt behandlingen. De flesta urinvägsinfektionerna rapporterades hos kvinnor (81 % av patienter med urinvägsinfektioner), var lindriga eller måttliga vad gäller intensiteten, med enstaka förekomst, och de flesta patienterna fortsatte behandlingen.

Maligniteter

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: Maligna och ospecificerade neoplasier rapporterades hos 3 patienter inkluderade i den poolade säkerhetsdatan. De inkluderade biverkningarna magsäcksneoplas, bukspottkörtelcancer med metastaser till levern och invasivt duktalt bröstcancer i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin. Med tanke på den korta latensen mellan första läkemedelsexponering och tumördiagnos anses ett orsakssamband mellan specifika tumörtyper osannolikt.

Dapagliflozin: I den poolade analysen av 21 aktivt kontrollerade och placebokontrollerade studier var den totala andelen patienter med maligna eller ospecificerade tumörer likartad hos dem som behandlades med dapagliflozin (1,50 %) och placebo/komparator (1,50 %) och det fanns inga tecken på karcinogenicitet eller mutagenicitet i djurdata (se avsnitt 5.3). Med hänsyn till de fall av tumörer som förekom i olika organsystem var den relativa risken associerad med dapagliflozin över 1 för vissa tumörer (blåsa, prostata, bröst) och under 1 för andra (t.ex. blod- och lymfsystem, ovarium, njurar) och resulterade inte i en totalt sett ökad risk för tumör associerad med dapagliflozin. Den ökade/minskade risken var inte statistiskt signifikant i något av organsystemen. Med tanke på avsaknaden av tumörfynd i de kliniska studier samt den korta latensen mellan första läkemedelsexponering och tumördiagnos anses ett orsakssamband osannolikt. Den numeriska obalansen av bröst-, urinblåse- och prostata tumörer måste övervägas med försiktighet. Den kommer att undersökas vidare i studier efter marknadsintroduktion.

Laboratorieundersökningar

Minskning i antalet lymfocyter

Saxagliptin: I kliniska studier inom saxagliptinprogrammet observerades en liten minskning i absolut antal lymfocyter, cirka 100 celler/mikroliter jämfört med placebo. Genomsnittligt antal absoluta lymfocyter bibehölls stabilt vid daglig dosering i upp till 102 veckor. Denna minskning i genomsnittligt absolut antal lymfocyter associerades inte med kliniskt relevanta biverkningar.

Lipider

Data från behandlingsarmarna saxagliptin och dapagliflozin plus metformin i de 3 individuella studierna som inkluderades i den poolade analysen visade trender med genomsnittliga procentuella

ökningar från utgångsvärdet (avrundat till närmaste tiondel) i totalt kolesterol (från 0,4 % till 3,8 %), LDL-kolesterol (från 2,1 % till 6,9 %) och HDL-kolesterol (från 2,3 % till 5,2 %) tillsammans med genomsnittliga procentuella sänkningar från utgångsvärdet i triglycerider (från -3,0 % till -10,8 %).

Särskilda populationer

Äldre

Av de 1 169 behandlade patienter som inkluderades i poolade säkerhetsdata från de 3 kliniska studierna var 1 007 patienter (86,1 %) < 65 år, 162 patienter (13,9 %) var ≥ 65 år och 9 patienter (0,8 %) var ≥ 75 år. I allmänhet var de vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter ≥ 65 år likartade dem hos patienter < 65 år. Terapeutisk erfarenhet från patienter 65 år och äldre är begränsad och mycket begränsad hos patienter 75 år och äldre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Vid en överdos ska lämplig understödjande behandling sättas in som dikteras av patientens kliniska status. Saxagliptin och dess huvudmetabolit avlägsnas genom hemodialys (23 % av dosen under fyra timmar). Avlägsnande av dapagliflozin genom hemodialys har inte studerats. En stor överdos av metformin eller åtföljande risker av överdosering kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD25.

Verkningsmekanism

Qtrilmet kombinerar tre antihyperglykemiska läkemedel med olika och kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: metforminhydroklorid, som tillhör biguanidklassen, saxagliptin, en DPP-4-hämmare och dapagliflozin, en SGLT2-hämmare.

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilken sänker både den basala och postprandiala glukosnivån i plasma. Det stimulerar inte insulinsutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi. Metformin kan verka via tre mekanismer; genom reduktion av leverns glukosproduktion genom att hämma glukogenes och glykogenolys; genom måttlig ökning av insulinkänslighet, vilket förbättrar perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskler; genom fördröjning av intestinal glukosabsorption. Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att påverka glykogensyntas. Metformin ökar transportkapaciteten hos specifika typer av membranglukos-transportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Saxagliptin är en ytterst potent (K_i : 1,3 nM), selektiv reversibel och kompetitiv hämmare av DPP-4, ett enzym som ansvarar för nedbrytningen av inkretinhormoner. Detta resulterar i en glukosberoende ökning av insulinsekretionen och sålunda sänkning av glukoskoncentration vid faste- och postprandiella glukoskoncentrationer.

Dapagliflozin är en ytterst potent (K_i : 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av natrium-glukos kotransportör 2 (SGLT2). Dapagliflozin blockerar reabsorptionen av filtrerat glukos från njurtubuli i S1 segmentet och sänker effektivt blodglukos på ett glukosberoende och insulinberoende sätt. Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Den ökade glukosutsöndringen i urinen med SGLT2-hämning leder även till osmotisk diures och till sänkt systoliskt blodtryck.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för en fast doskombination med metformin/saxagliptin/dapagliflozin har utvärderats i fem randomiserade, dubbelblinda aktiva/placebokontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2. Två tilläggsbehandlingsstudier, vilka lade antingen dapagliflozin till saxagliptin plus metformin eller saxagliptin till dapagliflozin plus metformin, utfördes också i 24 veckor följt av en 28 veckors förlängd behandlingsperiod. I en studie som varade i 24 veckor jämfördes saxagliptin och dapagliflozin som tillägg till metformin med saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin. I en av två understödjande studier jämfördes behandling med saxagliptin och dapagliflozin med glimepirid hos patienter otillräckligt kontrollerade med metformin. I den andra studien jämfördes behandling med saxagliptin och dapagliflozin med insulin glargin hos patienter otillräckligt kontrollerade med metformin med eller utan en sulfonureid.

Glykemisk kontroll

Tilläggsbehandling med dapagliflozin hos patienter otillräckligt kontrollerade med saxagliptin plus metformin

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 24-veckors studie med en 28-veckors förlängning jämförde det sekventiella tillägget av 10 mg dapagliflozin till 5 mg saxagliptin och metformin till tillägget av placebo till 5 mg saxagliptin (DPP-4-hämmare) och metformin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och otillräcklig glykemisk kontroll ($HbA_{1c} \geq 7\%$ och $\leq 10,5\%$). 320 patienter randomiserades jämnt antingen till behandlingsgruppen dapagliflozin som tillägg till saxagliptin plus metformin eller till behandlingsgruppen placebo plus saxagliptin plus metformin.

Behandlingsgrupperna var proportionerligt välbalanserade med avseende på demografi, patientkaraktäristika, sjukdomskaraktäristika och sjukdomshistoria. Genomsnittlig ålder var 55,1 år och 54,4 % av patienterna var kvinnor. Genomsnittlig varaktighet av diabetes mellitus typ 2 vid inträde i studien var 7,6 år och genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,2 %. Alla patienter hade stått på en stabil dos metformin (1 500 mg eller mer per dag) under minst 8 veckor före screeningbesöket. 101 patienter stod på maximal dos DPP-4-hämmare under minst 8 veckor före screeningbesöket och bytte sedan till saxagliptin 5 mg i 8 veckor före studiestarten. Återstående 219 patienter började ta 5 mg saxagliptin 16 veckor före studiestarten.

Gruppen med dapagliflozin som sekventiellt tillägg till saxagliptin och metformin uppnådde statistiskt signifikanta (p -värde $< 0,0001$) större sänkningar av HbA_{1c} jämfört med gruppen med placebo som sekventiellt tillägg till saxagliptin plus metformin vecka 24 (se tabell 2). Effekten på HbA_{1c} som observerades vecka 24 kvarstod vid vecka 52. Den justerade genomsnittliga förändringen av HbA_{1c} från utgångsvärdet för grupperna dapagliflozin och saxagliptin plus metformin och placebo och saxagliptin plus metformin var -0,74 % (95 % KI: -0,90, -0,57) respektive 0,07 % (95 % KI: -0,13, 0,27). Skillnaden i den justerade genomsnittliga förändringen av HbA_{1c} från utgångsvärdet till vecka 52 mellan behandlingsgrupperna var -0,81 % (95 % KI: -1,06, -0,55).

Tilläggsbehandling med saxagliptin hos patienter otillräckligt kontrollerade med dapagliflozin plus metformin

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad 24-veckors studie som utfördes på patienter med diabetes mellitus typ 2 och otillräcklig glykemisk kontroll ($HbA_{1c} \geq 7\%$ och $\leq 10,5\%$) med enbart metformin och dapagliflozin jämförde det sekventiella tillägget av 5 mg saxagliptin till 10 mg

dapagliflozin och metformin med tillägget av placebo till 10 mg dapagliflozin och metformin. 153 patienter randomiserades till behandlingsgruppen saxagliptin som tillägg till dapagliflozin plus metformin och 162 patienter randomiserades till behandlingsgruppen placebo som tillägg till dapagliflozin plus metformin. Behandlingsgrupperna var proportionerligt välbalanserade med avseende på demografi, patientkaraktistika sjukdomskaraktistika och sjukdomshistoria. Genomsnittlig ålder var 54,6 år och 52,7 % av patienterna var kvinnor. Genomsnittlig varaktighet av diabetes mellitus typ 2 vid inträde i studien var 7,7 år och genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c var 7,9 %. Patienterna hade stått på en stabil dos metformin (1 500 mg eller mer per dag) under minst 8 veckor före screeningbesöket och behandlades sedan med metformin och dapagliflozin 10 mg under 10 veckor före studiestarten.

Gruppen med saxagliptin 5 mg, sekventiellt tillagt till dapagliflozin 10 mg och metformin uppnådde statistiskt signifikanta (p-värde < 0,0001) större minskningar i HbA1c jämfört med gruppen med sekventiellt tillagt placebo till dapagliflozin plus metformin vecka 24 (se tabell 2). Effekten på HbA1c som observerades vecka 24 kvarstod vid vecka 52. Vid vecka 52 var den justerade genomsnittliga förändringen av HbA1c från utgångsvärdet för grupperna saxagliptin och dapagliflozin plus metformin och placebo och dapagliflozin plus metformin -0,38 % (95 % KI: -0,53, -0,22) respektive 0,05 % (95% KI: -0,11, 0,20). Skillnaden i den justerade genomsnittliga förändringen av HbA1c från utgångsvärdet till vecka 52 mellan behandlingsgrupperna var -0,42 % (95 % KI: -0,64, -0,20).

Tabell 2. HbA1c-förändring från utgångsvärdet vecka 24 undantaget data efter rescue för randomiserade patienter - studierna MB102129 and CV181168

Effekt-parameter	Kliniska prövningar med sekventiell tilläggsbehandling			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg tillagt till saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg tillagt till dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) vecka 24*				
Utgångsvärde (medeltal)	8,24	8,16	7,95	7,85
Förändring från utgångsvärdet (justerat medeltal [‡]) (95 % KI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Skillnad i HbA1c-effekt (Justerat medelvärde (95 % KI) p-värde)	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

LRM = longitudinellt upprepade mätningar (med användning av värden före rescue).

[†] N är antalet randomiserade och behandlade patienter med utgångsvärde och åtminstone

1 effektivitetsmätning efter utgångsvärdet.

[‡] Minsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde.

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 % i studien MB102129 och studien CV181168

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7,0 % vecka 24 i studien med tilläggsbehandling med dapagliflozin 10 mg till saxagliptin 5 mg plus metformin var högre i gruppen dapagliflozin 10 mg plus saxagliptin 5 mg plus metformin 38,0 % (95 % KI [30,9, 45,1]) jämfört med gruppen placebo plus saxagliptin 5 mg plus metformin 12,4 % (95 % KI [7,0, 17,9]). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 kvarstod vid vecka 52. Den justerade procentandelen patienter med HbA1c < 7,0 % vecka 52 var 29,4 % i gruppen dapagliflozin och saxagliptin plus metformin och 12,6 % i gruppen

placebo och saxagliptin plus metformin. Skillnaden i den justerade procentandelen vid vecka 52 mellan behandlingsgrupperna var 16,8 %.

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 % vid vecka 24 i studien med tilläggsbehandling med saxagliptin 5 mg till dapagliflozin 10 mg plus metformin var högre i gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin 35,3 % (95 % KI [28,2, 42,2]) jämfört med gruppen placebo plus dapagliflozin 10 mg plus metformin 23,1 % (95 % KI [16,9, 29,3]). Effekten på av HbA1c som observerades vecka 24 kvarstod vecka 52. Den justerade procentandelen patienter med HbA1c < 7,0 % vecka 52 var 29,3 % i gruppen saxagliptin och dapagliflozin plus metformin och 13,1 % i gruppen placebo och dapagliflozin plus metformin. Skillnaden i den justerade procentandelen vid vecka 52 mellan behandlingsgrupperna var 16,2 %.

Behandling med saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg hos patienter otillräckligt kontrollerade med metformin

Totalt 534 vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 och en otillräcklig glykemisk kontroll med endast metformin (HbA1c ≥ 8 % och ≤ 12 %) deltog i denna 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade superiority-studie för att jämföra kombinationen av saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som samtidigt tillägg till metformin, jämfört med saxagliptin 5 mg (DPP-4-hämmare) eller dapagliflozin 10 mg (SGLT2-hämmare) som tillägg till metformin. Behandlingsgrupperna var proportionerligt välbalanserade med avseende på demografi, patientkaraktäristika, sjukdomskaraktäristika och sjukdomshistoria. Genomsnittlig ålder var 53,8 år och 49,8 % av patienterna var kvinnor. Genomsnittlig varaktighet av diabetes mellitus typ 2 vid inträde i studien var 7,6 år, genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c var 8,94 % och patienterna hade stått på en stabil dos metformin (1 500 mg eller mer per dag) under minst 8 veckor före screeningbesöket. Patienterna randomiserades till en av tre dubbelblinda behandlingsgrupper för att få saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, saxagliptin 5 mg och placebo som tillägg till metformin eller dapagliflozin 10 mg och placebo som tillägg till metformin.

Gruppen saxagliptin och dapagliflozin uppnådde en signifikant större minskning av HbA1c jämfört antingen med gruppen saxagliptin eller med gruppen dapagliflozin vid 24 veckor (se tabell 3).

Tabell 3. HbA1c vid vecka 24 i en aktivt kontrollerad studie där kombinationen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg samtidigt som tillägg till metformin jämfördes med antingen saxagliptin 5 mg eller dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
HbA1c (%) vid vecka 24*			
Utgångsvärde (medeltal)	8,93	9,03	8,87
Förändring från utgångsvärdet (justerat medeltal [‡]) (95 % konfidensintervall [KI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Skillnad från saxagliptin + metformin (justerat medeltal [‡]) (95 % KI)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Skillnad från dapagliflozin + metformin (justerat medeltal [‡]) (95 % KI)	-0,27 [¶] (-0,48, -0,05)	-	-

* LRM = longitudinellt upprepade mätningar med användning av värden före rescuebehandling.

[†] Randomiserade och behandlade patienter.

[‡] Minsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde.

[§] p-värde < 0,0001.

[¶] p-värde < 0,0166.

De flesta patienterna i denna studie hade ett utgångsvärde på $> 8 \%$ i HbA1c (se tabell 4). Kombinationen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin visade konsekvent en större minskning av HbA1c oberoende av utgångsvärdet för HbA1c jämfört med saxagliptin 5 mg eller dapagliflozin 10 mg ensamt som tillägg till metformin. I separata förspecifierade undergruppsanalyser var den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet för HbA1c vanligtvis större för patienter med högre HbA1c-utgångsvärden.

Tabell 4. HbA1c-undergruppsanalys med HbA1c-utgångsvärde vecka 24 hos randomiserade patienter

Behandlingar	Justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet med HbA1c-utgångsvärde		
	$< 8,0 \%$	$\geq 8 \%$ till $< 9,0 \%$	$\geq 9,0 \%$
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet (95 % KI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saxagliptin + metformin Justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet (95 % KI)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozin + metformin Justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet (95 % KI)	-0,45 (n=37) (-0,77, -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11, -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11, -1,63)

n = antalet patienter som inte saknar utgångsvärde och ett värde vecka 24.

Andelen patienter som uppnådde HbA1c $< 7 \%$

Av patienterna i kombinationsgruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg uppnådde 41,4 % (95 % KI [34,5, 48,2]) HbA1c-nivåer under 7 % jämfört med 18,3 % (95 % KI [13,0, 23,5]) hos patienter i gruppen saxagliptin 5 mg och 22,2 % (95 % KI [16,1, 28,3]) hos patienter i gruppen dapagliflozin 10 mg vecka 24.

Behandling med saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg jämfört med glimepirid hos patienter otillräckligt kontrollerade med metformin

En randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad 52-veckors parallellgruppsstudie med en blindad 104-veckors förlängning jämförde saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin en gång dagligen med glimepirid (en sulfonureid) upptitrerad 1-6 mg plus placebo med metformin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c $\geq 7,5 \%$ och $\leq 10,5 \%$) på enbart metformin. Patienter behandlade med glimepirid/placebodos upptitrerades med början på 1 mg per dag under 12 veckor till optimal glykemisk effekt (FPG $< 6,1$ mmol/l) eller den högsta tolererade dosen. Därefter hölls glimepirid/placebodosen konstant, förutom vid nedtitrering för att förhindra hypoglykemi.

Vid vecka 52 var den justerade genomsnittliga förändringen av HbA1c från utgångsvärdet -1,35 % för gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin (N=218) jämfört med -0,98 % för gruppen glimepirid plus metformin (N=212) (skillnad -0,37 %, 95 % KI [-0,57, -0,18] p $< 0,001$).

Behandling med saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg i jämförelse med insulin glargin hos patienter otillräckligt kontrollerade med metformin med eller utan en sulfonureid

En randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad 24-veckors parallellgruppsstudie med en 28-veckors förlängning jämförde saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin med eller utan en sulfonureid oralt en gång dagligen med titrerad subkutan insulin glargin plus metformin med eller utan en sulfonureid i patienter med diabetes mellitus typ 2 med otillräcklig glykemisk kontroll ($\text{HbA1c} \geq 8,0\%$ and $\leq 12,0\%$).

Vid vecka 24 var den justerade genomsnittliga förändringen av HbA1c från utgångsvärdet $-1,67\%$ för gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin med eller utan en sulfonureid ($N=319$), vilket var jämförbar (non-inferior) med förändringen på $-0,54\%$ för gruppen insulin glargin plus metformin med eller utan en sulfonureid ($N=312$) (skillnad $-0,13\%$, 95% KI $[-0,30, 0,03]$).

Kroppsvikt

Kombinationsbehandling med saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg jämfört med glimepirid hos diabetes mellitus typ 2-patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med endast metformin resulterade i en signifikant skillnad i genomsnittlig förändring av kroppsvikt vecka 52. Den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet var $-3,11$ kg (95% KI $[-3,65, -2,57]$) för gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin och $0,95$ kg (95% KI $[0,38, 1,51]$) för gruppen glimepirid plus metformin. Skillnaden i genomsnittlig kroppsvikt mellan behandlingsgrupperna var $-4,06$ kg (95% KI $[-4,84, -3,28]$ $p < 0,001$) vecka 52.

Kombinationen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin med eller utan en sulfonureid jämfört med behandling med insulin glargin och metformin med eller utan en sulfonureid resulterade i en signifikant skillnad i förändring av kroppsvikt vecka 24. Den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet var $-1,50$ kg (95% KI $[-1,89, -1,11]$) för gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin jämfört med $2,14$ kg (95% KI $[1,75, 2,54]$) i gruppen insulin glargin plus metformin. Skillnaden i genomsnittlig kroppsvikt mellan behandlingsgrupperna var $-3,64$ kg (95% KI $[-4,20, -3,09]$ $p < 0,001$).

I studien med samtidigt tillägg av saxagliptin och dapagliflozin var den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsvärde i kroppsvikt vid vecka 24 (förutom data efter rescue) $-2,05$ kg (95% KI $[-2,52, -1,58]$) i gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin och $-2,39$ kg (95% KI $[-2,87, -1,91]$) i gruppen dapagliflozin 10 mg plus metformin medan gruppen saxagliptin 5 mg plus metformin inte hade någon förändring ($0,00$ kg) (95% KI $[-0,48, 0,49]$).

Blodtryck

I studien MB102129 och studien CV181168 gav behandling med Qtrilmet upphov till förändringar från utgångsvärdet för systoliskt blodtryck mellan $-1,3$ till $-2,2$ mmHg och för diastoliskt blodtryck mellan $-0,5$ till $-1,2$ mmHg orsakade av Qtrilmets milda diuretiska effekt. Den måttliga blodtryckssänkande effekten var bestående över tid och ett liknande antal patienter hade systoliskt blodtryck < 130 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 80 mmHg vid vecka 24 över behandlingsgrupperna.

I studien där samtidig behandling med saxagliptin och dapagliflozin jämfördes med glimepirid hos patienter otillräckligt kontrollerade med enbart metformin var sänkningen av systoliskt blodtryck vid vecka 52 i gruppen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg plus metformin ($-2,6$ mmHg 95% KI $[-4,4, -0,8]$) större än i gruppen glimepirid plus metformin ($1,0$ mmHg 95% KI $[-0,9, 2,9]$). Skillnaden i genomsnittligt systoliskt blodtryck mellan behandlingsgrupperna var $-3,6$ mmHg (95% KI $[-6,3, -1,0]$ $p = 0,007$).

Kardiovaskulär säkerhet

Kardiovaskulära händelser som bedömdes och bekräftades som kardiovaskulära händelser rapporterades hos totalt $1,0\%$ av patienterna i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, $0,6\%$ i gruppen saxagliptin plus metformin och $0,9\%$ i gruppen dapagliflozin plus metformin i den poolade säkerhetsanalysen.

Metformin

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva effekten av intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes under lång tid. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande med diet som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i gruppen metformin (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår), $p = 0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p = 0,0034$;
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p = 0,017$;
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ($p = 0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p = 0,021$);
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ($p = 0,01$).

Saxagliptinstudie för bedömning av kärlhändelser registrerade hos patienter med diabetes mellitus - trombolys vid hjärtinfarkt (SAVOR)

SAVOR var en studie av hjärt-kärlhändelser hos 16 492 patienter med $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ och $< 12\%$ (12 959 med etablerad kardiovaskulär sjukdom; 3 533 med endast multipla riskfaktorer) som randomiserades till att få saxagliptin ($n=8\,280$) eller placebo ($n=8\,212$) som tillägg till standardbehandling av HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationen inkluderade de som var ≥ 65 år ($n=8\,561$) och ≥ 75 år ($n=2\,330$) med normal eller lätt nedsatt njurfunktion (13 916) liksom måttligt ($n=2\,240$) eller gravt ($n=336$) nedsatt njurfunktion.

Det primära säkerhetsmåttet (non-inferiority) och effektmåttet (superiority) var ett sammansatt resultatmått bestående av tiden till första förekomst av någon av följande större hjärt-kärlhändelser (Major Adverse CV Events, MACE): kardiovaskulär död, icke fatal hjärtinfarkt eller icke fatal ischemisk stroke.

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 2 år uppnådde studien sitt primära säkerhetsmått som visade att saxagliptin inte ökade den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2 diabetes jämfört med placebo då det lades till aktuell bakgrundsbehandling.

Ingen nytta observerades för MACE eller mortalitet av alla orsaker.

En komponent av det sekundära sammansatta resultatmåttet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, förekom i högre frekvens i gruppen saxagliptin (3,5 %) jämfört med placebogruppen (2,8 %) med nominell statistisk signifikans till förmån för placebo [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,07, 1,51); $p = 0,007$]. Kliniskt relevanta faktorer som var prediktiva för ökad relativ risk med saxagliptin behandling kunde inte slutgiltigt identifieras. Försökspersoner med högre risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, oberoende av behandlingstilldelning, kunde identifieras med kända riskfaktorer för hjärtsvikt såsom anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid studiestart. Patienter som fick saxagliptin och som hade en anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid studiestart hade dock ingen ökad risk jämfört med placebo i de primära eller sekundära sammansatta resultatmåten eller mortalitet av alla orsaker.

Ett annat sekundärt resultatmått, mortalitet av alla orsaker, uppträdde i en frekvens på 5,1 % i gruppen saxagliptin och 4,6 % i placebogruppen. Kardiovaskulär död var jämnt fördelad över behandlingsgrupperna. Det förekom en numerisk obalans i icke-kardiovaskulär död, med fler händelser i saxagliptingruppen (1,8 %) än i placebogruppen (1,4 %) [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); $p = 0,051$].

Dapagliflozin

En metaanalys av kardiovaskulära händelser i det kliniska prövningsprogrammet utfördes. I det kliniska prövningsprogrammet hade 34,4 % av patienterna anamnes på kardiovaskulär sjukdom (exklusive hypertoni) vid studiestart och 67,9 % hade hypertoni. Riskkvoten vid jämförelse av dapagliflozin med komparatorn var 0,79 (95 % KI: 0,58, 1,07), vilket i denna analys indikerar att dapagliflozin inte är associerat med en ökning av kardiovaskulär risk hos patienter med diabetes mellitus typ 2. Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke observerades med en riskkvot på 0,77 (95 % KI: 0,54, 1,10).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Qtrilmet för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalens har bekräftats mellan Qtrilmet tabletter och de enskilda komponenterna (metformin med modifierad frisättning, saxagliptin och dapagliflozin) hos friska försökspersoner vid administrering efter födointag.

Absorption

Metformin: Efter en oral enkeldos av metformin tablett med modifierad frisättning uppnås C_{max} med ett medianvärde på 7 timmar och intervallet 4 till 8 timmar. Omfattningen av metformins absorption (mätt som AUC) från metformin tablett med modifierad frisättning ökade med cirka 50 % när det togs tillsammans med mat. Mat hade ingen effekt på C_{max} och T_{max} för metformin.

Saxagliptin: Saxagliptin absorberades snabbt efter oral administrering vid fasta och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av saxagliptin och dess huvudmetabolit uppnåddes inom 2 respektive 4 timmar (T_{max}). C_{max} och AUC värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med stegringen av saxagliptindosen och denna dosproportionalitet observerades vid doser upp till 400 mg. Efter en oral enkeldos om 5 mg saxagliptin till friska försökspersoner var de genomsnittliga AUC värdena i plasma för saxagliptin och dess huvudmetabolit 78 ng h/ml respektive 214 ng h/ml. Motsvarande C_{max} värden i plasma var 24 ng/ml respektive 47 ng/ml. De intraindividella variationskoefficienterna för försökspersonerna var för saxagliptin mindre än 12 % för C_{max} och AUC.

Dapagliflozin: Dapagliflozin absorberades snabbt och väl efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av dapagliflozin uppnåddes vanligtvis inom 2 timmar efter administrering vid fasta. Geometrisk medelvärden för C_{max} och AUC_{τ} för dapagliflozin vid steady state efter doser på 10 mg dapagliflozin en gång dagligen var 158 ng/ml respektive 628 ng h/ml. Den absoluta orala biotillgängligheten av dapagliflozin efter administrering av en dos på 10 mg är 78 %. Mat hade en relativt måttlig effekt på farmakokinetiken för dapagliflozin hos friska försökspersoner. Administrering tillsammans med en fettrik måltid mat minskade C_{max} för dapagliflozin med upp till 50 % och förlängde T_{max} med cirka 1 timme, men ändrade inte AUC jämfört med fasta. Dessa ändringar ansågs inte vara kliniskt meningsfulla.

Distribution

Metformin: Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin fördelar sig in i erytrocyter. Maximal koncentration i blod är lägre än i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg på 63-276 liter.

Saxagliptin: Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum för saxagliptin och dess huvudmetabolit är försumbar. Därmed förväntas inte förändringar i blodproteinivåer vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion) påverka fördelningen av saxagliptin. Distributionsvolymen för saxagliptin var 205 liter.

Dapagliflozin: Dapagliflozin är proteinbundet till cirka 91 %. Proteinbindningen förändrades inte vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion). Den genomsnittliga distributionsvolymen för dapagliflozin vid steady state var 118 liter.

Metabolism

Metformin: Metformin utsöndras oförändrat i urin. Inga metaboliter har identifierats hos människor.

Saxagliptin: Metabolismen av saxagliptin medieras primärt av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Den aktiva huvudmetaboliten av saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, är också en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare, hälften så potent som saxagliptin.

I *in vitro*-studier hämmade varken saxagliptin eller dess huvudmetabolit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin metaboliseras i stor utsträckning, i första hand för att producera dapagliflozin 3-O-glukuronid, som är en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andra metaboliter bidrar inte till de glukossänkande effekterna. Bildandet av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieras av UGT1A9, ett enzym som finns i lever och njure, och CYP-medierad metabolism var en mindre viktig clearanceväg hos människa.

I *in vitro*-studier hämmade dapagliflozin varken cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Därför förväntas dapagliflozin inte förändra metabolisk clearance av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Eliminering

Metformin: Renal clearance för metformin är > 400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar.

Saxagliptin: Värdena för den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för saxagliptin och dess huvudmetabolit är 2,5 timmar respektive 3,1 timmar och det genomsnittliga värdet för $t_{1/2}$ av plasma DPP-4-hämning var 26,9 timmar. Saxagliptin elimineras via både renal och hepatisk väg. Efter en enkeldos på 50 mg ^{14}C -saxagliptin, utsöndrades 24 %, 36 % och 75 % av dosen i urinen som saxagliptin, dess huvudmetabolit respektive total radioaktivitet. Genomsnittligt njureclearance för saxagliptin (~230 ml/min) var större än den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (~120 ml/min) vilket tyder på viss aktiv njurutsöndring.

Dapagliflozin: Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en oral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin.

Linjäritet

Metformin: Vid steady state var AUC och $C_{\max}$ mindre än dosproportionell för metformin tabletter med modifierad frisättning inom intervallet 500 till 2 000 mg, administrerat en gång dagligen.

Saxagliptin: $C_{\max}$ och AUC för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med saxagliptindosen. Ingen nämnvärd ackumulering av vare sig saxagliptin eller dess huvudmetabolit observerades vid upprepad dosering en gång dagligen för någon dosnivå. Inget dos- eller tidsberoende clearance observerades för saxagliptin och dess huvudmetabolit vid behandling med saxagliptin en gång dagligen under 14 dagar vid doser från 2,5 mg till 400 mg.

Dapagliflozin: Exponeringen för dapagliflozin ökade proportionellt med ökad dosering av dapagliflozin över intervallet 0,1 till 500 mg och dess farmakokinetik förändrades inte över tiden vid upprepad dosering en gång dagligen i upp till 24 veckor.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Metformin: Tillgängliga data hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är otillräckliga och inga tillförlitliga uppskattningar av systemisk exponering för metformin i denna subgrupp jämfört med patienter med normal njurfunktion kunde göras. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är plasma och halveringstid av metformin i blod och plasma förlängd och renal clearance minskad vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Saxagliptin: Efter en enkeldos saxagliptin hos patienter med lätt, måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning (eller ESRD), klassificerade på basis av kreatininclearance, var AUC-medelvärdena för saxagliptin 1,2 och upp till 2,1 respektive 4,5 gånger högre än AUC-värdena hos patienter med normal njurfunktion. AUC-värdena för 5-OH-saxagliptin ökade också. Graden av njurfunktionsnedsättning påverkade inte C_{max} för saxagliptin eller dess huvudmetabolit.

Dapagliflozin: Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade patienter med diabetes mellitus typ 2 och lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av iohexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin på 32 %, 60 % respektive 87 % högre än patienterna med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av patienterna med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Metforminhydroklorid: Inga farmakokinetiska studier med metformin har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Saxagliptin: Hos försökspersoner med lätt (Child Pugh klass A), måttlig (Child Pugh klass B) eller grav (Child Pugh klass C) leverfunktionsnedsättning var exponeringen av saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen av BMS-510849 (saxagliptin metabolit) var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

Dapagliflozin: Hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B) var genomsnittligt C_{max} och AUC för dapagliflozin upp till 12 % respektive 36 % högre jämfört med friska matchade kontrollförsökspersoner. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) var genomsnittligt C_{max} och AUC för dapagliflozin 40 % respektive 67 % högre än hos matchade friska kontroller.

Äldre

Metforminhydroklorid: Begränsade data från kontrollerade farmakokinetiska studier indikerar att totala plasma clearance av metformin minskar, halveringstiden förlängs och C_{max} ökar, jämfört med friska, unga försökspersoner. Utifrån dessa data tycks ändringen av metformins farmakokinetik med stigande ålder främst vara relaterad till en ändring av njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Saxagliptin: Äldre patienter (65-80 år) hade ungefär 60 % högre AUC för saxagliptin än yngre patienter (18-40 år). Detta betraktas inte som kliniskt betydelsefullt.

Dapagliflozin: Det finns ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen enbart baserat på ålder hos försöksdeltagare upp till 70 års ålder. En ökad exponering på grund av åldersrelaterad försämring av njurfunktionen kan emellertid förväntas. Det finns inte tillräckligt med data för att dra några slutsatser beträffande exponering av patienter > 70 års ålder.

Kön

Metforminhydroklorid: De farmakokinetiska parametrarna för metformin skiljde sig inte signifikant mellan normala försökspersoner och patienter med typ 2-diabetes, analyserat med avseende på kön (män=19, kvinnor=16). I enlighet med detta var den antihyperglykemiska effekten av metformin i kontrollerade studier på patienter med typ 2-diabetes jämförbar mellan kvinnor och män.

Saxagliptin: Kvinnor hade cirka 25 % högre systemiskt exponeringsvärde för saxagliptin. Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader i saxagliptins farmakokinetik mellan män och kvinnor.

Dapagliflozin: Genomsnittligt AUC_{ss} för dapagliflozin hos kvinnor beräknades vara cirka 22 % högre än hos män.

Etnicitet

Metforminhydroklorid: Inga studier på de farmakokinetiska parametrarna för metformin med avseende på etnicitet har utförts.

Saxagliptin: Etnicitet har inte identifierats som en statistisk signifikant kovariat på saxagliptins och dess metabolits synbara clearance.

Dapagliflozin: Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering mellan vita, svarta eller asiater.

Kroppsvikt

Saxagliptin: Kroppsvikten hade liten och icke-kliniskt betydelsefull inverkan på saxagliptin-exponering. Kvinnor hade ungefär 25 % högre systemexponeringsvärden för saxagliptin. Denna skillnad anses inte kliniskt relevant.

Dapagliflozin: Exponering för dapagliflozin minskar med ökad vikt. Följaktligen kan lågviktiga patienter ha en något ökad exponering och patienter med hög vikt en något minskad exponering. Skillnaderna i exponering ansågs dock inte vara kliniskt betydelsefulla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier med metformin, saxagliptin eller dapagliflozin avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Saxagliptin: Hos cynomolgusapor gav saxagliptin upphov till reversibla hudlesioner (sårskorpor, sår och nekros) på extremiteter (svans, tår, scrotum och/eller näsa). Dosnivån utan effekt (NOEL) avseende hudlesioner är 1 respektive 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid rekommenderad human dos (RHD) om 5 mg/dag. Den kliniska relevansen för hudlesionerna är inte känd och har inte observerats hos människor.

Immunrelaterade tecken på minimal, icke progressiv lymfoid hyperplasi i mjälte, lymfnoder och benmärg utan skadlig följd har rapporterats hos alla arter vid exponering från 7 gånger RHD.

Saxagliptin gav upphov till gastrointestinal toxicitet hos hundar, däribland blodig/slemmig avföring och enteropati vid högre doser med en nivå utan effekter som var 4 och 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos

avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

Inga djurstudier med kombinationen metformin/saxagliptin/dapagliflozin har utförts.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Metformin: Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Saxagliptin: Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honrättor vid höga doser saxagliptin som gav uppenbara tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogen vid några av de doser som utvärderats för rättor eller kaniner. Vid höga doser till rätta orsakade saxagliptin minskad benbildning (en utvecklingsförsening) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), med en dosnivå utan effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kaniner var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosnivå utan effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på rätta orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern, med en dosnivå utan effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

Dapagliflozin: Direkt administrering av dapagliflozin till avvanda unga rättor och indirekt exponering under sen dräktighet (tidsperioder motsvarande den andra och tredje trimestern av graviditeten med avseende på njurens mognad hos människa) och digivning är associerade med ökad incidens och/eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation och tubulär dilatation hos avkomman.

I en studie avseende juvenil toxicitet där dapagliflozin doserades direkt till unga rättor från den 21:a till den 90:e postnatala dagen rapporterades njurbäckendilatation och tubulär dilatation (med dosrelaterade öknings av njurvikten och makroskopisk förstoring av njuren) vid alla dosnivåer. Exponeringen av ungarna vid den lägsta testade dosen var ≥ 15 gånger maximal rekommenderad human dos. Njurbäckendilatationen och den tubulära dilatationen som observerades hos unga djur gick inte tillbaka helt inom den cirka 1 månad långa återhämtningsperioden.

Dapagliflozin doserades till modersrättor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt in utero och under digivningen. Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos [MRHD]). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarnas kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering av ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid MRHD). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet är associerad med en maternell systemisk exponering som är 19 gånger högre än värdena hos människa vid MRHD.

I ytterligare studier av embryofetal utveckling hos kaniner orsakade dapagliflozin varken maternell eller utvecklingstoxicitet vid någon av de testade doserna. Den högsta testade dosen är associerad med en systemisk exponering på 1 191 gånger MRHD. Hos rättor var dapagliflozin varken embryoletal eller teratogen vid exponeringar på upp till 1 441 gånger högre än värdena hos människa vid MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Karmellosnatrium (E466)
Krospovidon (E1202)
Hypromellos (E464)
Laktos
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Kiseldioxid för dental användning (E551)

Filmdragering

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

Makrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

Makrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PCTFE/alu-blister

Hållbarhet: 2 år

PA/alu/PVC/alu-blister

Hållbarhet: 30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PCTFE/alu-blister

Förvaras vid högst 30 °C.

PA/alu/PVC/alu-blister

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/alu-blister

Förpackningsstorlek om 14, 28, 56 och 196 tabletter med modifierad frisättning i kalenderblister.

Förpackningsstorlek om 14, 28, 56, 60 och 196 tabletter med modifierad frisättning i blister.

PA/alu/PVC/alu-blisters

Förpackningsstorlek om 14, 28, 56, 60 och 196 tabletter med modifierad frisättning i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

PVC/PCTFE/alu-blisters

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

PA/alu/PVC/alu-blisters

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

Otrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning

PVC/PCTFE/alu-blisters

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

PA/alu/PVC/alu-blisters

EU/1/19/1401/024 14 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/19/1401/025 28 tabletter med modifierad frisättning

EU/1/19/1401/026 56 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/19/1401/027 60 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/19/1401/028 196 tabletter med modifierad frisättning

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 november 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning
metforminhydroklorid/saxagliptin/dapagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid, saxagliptinhydroklorid motsvarande 2,5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter med modifierad frisättning

14 tabletter med modifierad frisättning
28 tabletter med modifierad frisättning
56 tabletter med modifierad frisättning
60 tabletter med modifierad frisättning
196 tabletter med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

PVC/PCTFE/alu-blister:

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PVC/PCTFE/alu-blister:

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

PA/alu/PVC/alu-blister:

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån. Tis. Ons. Tor. Fre. Lör. Sön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning
metforminhydroklorid/saxagliptin/dapagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid, saxagliptinhydroklorid motsvarande 2,5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter med modifierad frisättning

14 tabletter med modifierad frisättning
28 tabletter med modifierad frisättning
56 tabletter med modifierad frisättning
60 tabletter med modifierad frisättning
196 tabletter med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

PVC/PCTFE/alu-blister:

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PVC/PCTFE/alu-blister:

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

PA/alu/PVC/alu-blister:

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån. Tis. Ons. Tor. Fre. Lör. Sön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning
metforminhydroklorid/saxagliptin/dapagliflozin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Qtrilmet är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Qtrilmet
3. Hur du tar Qtrilmet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Qtrilmet ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Qtrilmet är och vad det används för

Qtrilmet innehåller de aktiva substanserna metformin, saxagliptin och dapagliflozin. De tillhör alla en grupp av läkemedel som kallas "perorala diabetesmedel". Detta läkemedel tas via munnen för att behandla diabetes, och de aktiva substanserna verkar alla på olika sätt för att behandla sjukdomen.

Detta läkemedel används för en typ av diabetes som kallas "typ 2-diabetes". Om du har typ 2-diabetes producerar din bukspottkörtel inte tillräckligt med insulin eller så kan din kropp inte använda det insulin som bildas på rätt sätt. Detta leder till en hög nivå av socker (glukos) i blodet. De tre aktiva substanserna i Qtrilmet sänker mängden socker i blodet genom att det tas upp i cellerna eller genom att avlägsna överflödigt socker från kroppen via urinen.

Qtrilmet ges endast till vuxna (18 år och äldre). Det används när din diabetes inte kan kontrolleras med andra orala diabetesläkemedel tillsammans med kost och motion. Du kan ta enbart detta läkemedel eller tillsammans med en annan typ av diabetesläkemedel som kallas sulfonureid.

2. Vad du behöver veta innan du tar Qtrilmet

Ta inte Qtrilmet:

- om du är allergisk mot metformin, saxagliptin, dapagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot något annat läkemedel för att kontrollera ditt blodsocker, som:
 - o "gliptiner" (eller DPP-4-hämmare) – som alogliptin, linagliptin och sitagliptin eller,
 - o "glifloziner" (eller SGLT-2-hämmare) – som kanagliflozin och empagliflozin;
- om du har okontrollerad diabetes med:
 - o svår hyperglykemi (mycket högt blodsocker),
 - o illamående, kräkningar, diarré, snabb viktnedgång,
 - o laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan),
 - o ketoacidosis, ett tillstånd där ämnen som kallas "ketonkroppar" ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnhet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt;

- om du någon gång har haft diabeteskoma;
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion;
- om du har en svår infektion;
- om du har förlorat mycket vatten från kroppen (uttorkning) – på grund av långvarig eller svår diarré eller om du har kräkts flera gånger i rad (se "Varningar och försiktighet" nedan);
- om du nyligen har haft en hjärtattack eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårt att andas;
- om du har problem med levern;
- om du dricker stora mängder alkohol, antingen varje dag eller bara ibland (se avsnitt "Qtrilmet med alkohol").

Ta inte Qtrilmet om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Qtrilmet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Qtrilmet och under behandling:

- om du får kräkningar, buksmärta (magont), muskelkramper, en allmän sjukdomskänsla med svår trötthet, andningssvårigheter, sänkt kroppstemperatur eller låg puls. Dessa symtom kan vara tecken på en mycket sällsynt men mycket allvarlig biverkning som kallas **laktatacidos** som kan förekomma vid behandling med Qtrilmet, särskilt om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom). **Sluta att ta Qtrilmet och kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart om du upplever symtom på laktatacidos** eftersom detta är ett akut medicinskt tillstånd som kan leda till koma;
- om du upplever snabb viktninskning, illamående eller kräkningar, magsmärta, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnighet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett. Dessa symtom kan vara tecken på ett annat sällsynt men mycket allvarligt, ibland livshotande tillstånd som kallas **diabetesketoacidosis**. Vid detta tillstånd ökar nivåerna av ämnen som kallas "ketonkroppar" i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom (vilket ökar kroppens behov av insulin). **Sluta att ta Qtrilmet och kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart om du upplever några av symtomen på diabetesketoacidosis eftersom detta är ett akut medicinskt tillstånd;**
- om du förlorar mycket kroppsvätska, t.ex. vid kraftiga kräkningar, diarré, feber, illamående, ökad svettning vid värme eller om du inte kan äta eller dricka. **Sluta ta Qtrilmet under en kortare tid om du har ett tillstånd som leder till uttorkning** och tala med läkare om vad du ska göra och när du ska börja ta Qtrilmet igen;
- om du har "typ 1-diabetes". Qtrilmet ska inte användas för att behandla denna sjukdom;
- om du har eller har haft sjukdom i bukspottkörteln;
- om du har nedsatt njurfunktion eller problem med levern;
- om din kropps förmåga att bekämpa infektioner (immunitet) är reducerad, till exempel vid en sjukdom som AIDS, eller på grund av läkemedel som du fått efter en organtransplantation;
- om du har haft en allvarlig överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion) eller om din läkare har sagt att du kan ha haft en;
- om du har eller har haft en allvarlig hjärtsjukdom;
- om du har riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt såsom problem med njurarna. Läkaren kommer att informera dig om tecken och symtom på hjärtsvikt. Symtomen kan omfatta ökad andfäddhet, snabb viktökning och svullna anklar eller fötter (fotödem). Var uppmärksam på dessa symtom och kontakta omedelbart din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dem;
- om du har eller har haft lågt blodtryck (hypotoni);

- om du har mycket höga nivåer av glukos i blodet som kan göra dig uttorkad (tappa för mycket kroppsvätska). Möjliga symtom på uttorkning anges i avsnitt 4. Tala om för din läkare innan du börjar ta Qtrilmet om du har något av dessa tecken;
- om du ofta får urinvägsinfektioner eller har en allvarlig infektion i urinvägarna, inklusive urosepsis eller pyelonefrit, som kan orsaka feber, frossa, sveda när du urinerar, blod i urinen, smärta i ryggen eller sidan. Du ska omedelbart kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever något av dessa symtom;
- om du har svår ledsmärta;
- om du tar pioglitazon för att sänka ditt blodsocker kan du bli rekommenderad att inte ta Qtrilmet;
- om du tar något av följande läkemedel: glukokortikoider, beta 2-agonister, diuretika, karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin eller rifampicin eftersom de kan minska effekten av Qtrilmet (se "Andra läkemedel och Qtrilmet");
- om du är 75 år eller äldre;
- om blodprover visar att antalet röda blodkroppar i blodet är för högt.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Qtrilmet.

Kirurgi och operationer

Om du behöver genomgå en större operation måste du sluta ta Qtrilmet under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du ska sluta ta Qtrilmet och när du ska börja ta det igen.

Diabetes och hud- och fotproblem

Hudskador, såsom sår eller utslag, är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag kan förekomma med både saxagliptin och dapagliflozin (se avsnitt 4). Följ rekommendationerna för hudvård från din läkare eller sjuksköterska. Kontakta din läkare om du drabbas av blåsor i huden eftersom det kan vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Läkaren kan be dig att sluta ta Qtrilmet.

Det är viktigt att du kontrollerar dina fötter regelbundet – och följer råden om fotvård från sjukvårdspersonalen.

Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Njurfunktion

Innan du börjar ta och medan du tar detta läkemedel kommer du att ta blodprov för att kontrollera hur väl dina njurar fungerar. Din njurfunktion kommer att kontrolleras minst en gång per år eller oftare om du är äldre eller om din njurfunktion försämras.

Urintest

På grund av hur detta läkemedel verkar, kommer din urin att visa positivt testresultat för socker när du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Qtrilmet

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala i synnerhet om för läkaren om du tar något av följande läkemedel, innan du tar Qtrilmet:

- läkemedel som sänker blodtrycket inklusive ACE-hämmare (såsom enalapril eller ramipril), angiotensin II-receptorantagonister (såsom losartan eller kandesartan);
- insulin, sulfonureider (såsom glimepirid) eller pioglitazon för att sänka blodsockernivåerna;
- läkemedel som ökar urinproduktionen och sänker blodtrycket (diuretika). Din läkare kan be dig att sluta ta Qtrilmet. Möjliga symtom på förlust av alltför mycket vätska från kroppen anges i avsnitt 4;
- läkemedel som kan ändra mängden av metformin i ditt blod, speciellt om du har nedsatt njurfunktion (t.ex. verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, crizotinib eller olaparib);
- om du använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:
 - o beta 2-agonister – används för att behandla astma,
 - o karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin – läkemedel för att förebygga kramper (krampanfall) eller vissa typer av långvarig smärta,
 - o cimetidin – används för att behandla magproblem,
 - o kortikosteroider som t.ex. dexametason – används för att behandla inflammation vid sjukdomar som astma och artrit,
 - o diltiazem – används för att behandla angina (bröstsmärtor) och för att sänka blodtrycket.
 - o ketokonazol-tabletter – används för att behandla Cushing's syndrom (överproduktion av kortisol),
 - o rifampicin – ett antibiotikum som används för att behandla infektioner såsom tuberkulos,
 - o icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) såsom ibuprofen och celecoxib (en "COX 2-hämmare") – används för att behandla smärta och inflammation.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren innan du tar Qtrilmet.

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi, måste du sluta ta Qtrilmet före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Qtrilmet och när du ska börja ta det igen.

Qtrilmet med alkohol

Undvik högt alkoholintag medan du tar Qtrilmet eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se "Varningar och försiktighet" och "Ta inte Qtrilmet om du").

Graviditet och amning

Qtrilmet rekommenderas inte under graviditet och din läkare kommer att be dig att sluta ta detta läkemedel om du blir gravid eller planerar att skaffa barn. Tala med läkaren om det bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker medan du är gravid.

Du ska inte använda Qtrilmet om du ammar eller planerar att amma. Metformin passerar över till bröstmjolk i små mängder. Det är inte känt om saxagliptin och dapagliflozin passerar över till bröstmjolk. Tala med din läkare innan du tar detta läkemedel om du vill amma eller om du ammar ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Qtrilmet förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Men om du känner dig yr när du tar Qtrilmet, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner. Det kan också vara farligt att köra eller använda maskiner om ditt blodsocker sjunker till alltför låga nivåer (hypoglykemi), vilket kan orsaka skakningar, svettning, snabba hjärtslag, synförändring, huvudvärk och förvirring.

Qtrilmet innehåller laktos

Qtrilmet innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Qtrilmet

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Din läkare kommer att ordinera en lämplig dos av Qtrilmet beroende på din blodsockernivå och de diabetesläkemedel du tog tidigare. Rekommenderad dos är två tabletter en gång dagligen.

Den maximala rekommenderade dagliga dosen av Qtrilmet är metformin 2 000 mg, saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg.

Att byta till Qtrilmet

Om du redan tar metformin, saxagliptin och dapagliflozin som separata tabletter, eller saxagliptin och dapagliflozin som en kombination tillsammans med metformin, kan din läkare be dig att byta till detta läkemedel så att du endast behöver ta en tablett. För att undvika överdosering ska du inte fortsätta att ta de separata tabletterna av dessa läkemedel, om du tar Qtrilmet.

Hur du tar detta läkemedel

- Svälj tabletterna hela med ett halvt glas vatten.
- Ta tabletterna tillsammans med mat. Det minskar risken för biverkningar i magsäcken.
- Ta tabletterna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Det kan förekomma rester av tablett skalet i avföringen. Detta är normalt och vad som finns kvar av tabletten efter att allt läkemedel har frisläppts.

Läkaren kan ordinera andra läkemedel för att sänka mängden socker i blodet. Kom ihåg att ta andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion

För att kontrollera din diabetes är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du har fått från din läkare, även när du tar detta läkemedel. Särskilt om du följer en diabeteskost för viktkontroll ska du fortsätta att följa den medan du tar Qtrilmet.

Om du har tagit för stor mängd av Qtrilmet

Om du har tagit för många tabletter av Qtrilmet, tala med läkare eller uppsök ett sjukhus omedelbart. Ta läkemedelsförpackningen med dig. Hög överdosering kan leda till laktatacidos (se avsnitt 2 och 4).

Om du har glömt att ta Qtrilmet

Vad du ska göra om du har glömt att ta Qtrilmet vid rätt tid.

- Om det är mindre än 12 timmar sedan du skulle tagit din dos, ta en dos Qtrilmet så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mer än 12 timmar sedan du skulle tagit din dagliga dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos av Qtrilmet för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Qtrilmet

Sluta inte ta Qtrilmet utan att först tala med läkaren. Ditt blodsocker kan höjas om du inte tar detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa symtom kräver omedelbar medicinsk vård:

Sluta ta Qtrilmet och kontakta omedelbart läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets-) reaktion** är sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).
Symtom på en allvarlig allergisk reaktion:
 - utslag,
 - upphöjda röda fläckar på din hud (nässelutslag),
 - svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg, som kan göra det svårt att andas eller svälja.Läkaren kan eventuellt skriva ut ett läkemedel som behandlar din allergiska reaktion och byta till ett annat läkemedel för din diabetes.
- **Laktatacidos** är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).
Qtrilmet kan orsaka den mycket sällsynta men mycket allvarliga biverkningen som kallas laktatacidos.
Symtom på laktatacidos inkluderar:
 - kräkningar,
 - buksmärta (magont),
 - muskelkramper,
 - allmän sjukdomskänsla med svår trötthet,
 - andningssvårigheter,
 - sänkt kroppstemperatur och lägre puls.Om detta inträffar, **sluta ta Qtrilmet och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.
- **Pankreatit** (inflammation i bukspottkörteln) är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
Tecken på pankreatit:
 - svår och ihållande smärta i buken (magen), som kan stråla ut i ryggen,
 - illamående och kräkningar.
- **Uttorkning (förlust av för mycket vätska från kroppen)** är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
Tecken på uttorkning:
 - mycket torr eller klibbig mun, känsla av stark törst,
 - mycket sömnig eller trött,
 - lite eller ingen urin,
 - snabba hjärtslag.
- **Urinvägsinfektion** är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
Tecken på svår urinvägsinfektion inkluderar:
 - feber, frossa,
 - brännande känsla vid vattenkastning (urinering),
 - förändrad urineringsfrekvens, inklusive behov av att urinera oftare,
 - illaluktande eller grumligt utseende på urinen,
 - smärta i ryggen eller sidan.
- **Diabetesketoacidosis** är sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).
Tecken på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"):
 - förhöjda nivåer av "ketonroppar" som ses i urin- eller blodtester,
 - snabb viktninskning,
 - illamående eller kräkningar,
 - magsmärta,

- kraftig törst,
- snabb och djup andning,
- förvirring,
- ovanlig sömnhet eller trötthet,
- en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

Detta kan uppträda oavsett blodglukosnivå. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Qtrilmet.

Sluta ta Qtrilmet och kontakta omedelbart läkare om du märker någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

- **Nekrotiserande fasciit i perineum** eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen, mycket sällsynt förekommande (se avsnitt 2 "Diabetiska hud- och fotproblem").

Kontakta läkare så snart som möjligt om du får någon av följande biverkningar:

- **Låga blodsockernivåer (hypoglykemi)** är mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare) om det tas med andra diabetesläkemedel som orsakar hypoglykemi.
Tecken på lågt blodsocker:
 - skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag,
 - hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar,
 - humörförändring eller förvirringskänsla.
 Läkaren kan tala om för dig hur låga blodsockernivåer ska behandlas och vad du ska göra om du får något av ovanstående symtom.

Övriga biverkningar vid användning av Qtrilmet inkluderar:

Mycket vanliga

- illamående, kräkningar
- diarré eller magsmärtor
- förlorad aptit
- övre luftvägsinfektion inklusive:
 - infektion i övre delen av bröstkorgen eller lungorna,
 - infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit),
 - inflammerad näsa eller hals (nasofaryngit) (tecken på detta kan inkludera en förkylning eller ont i halsen).

Vanliga

- genital infektion (svamp) på penis eller i slidan (tecken på detta kan inkludera irritation, klåda, onormal flytning eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- yrsel
- trötthet
- svår ledsmärta (artralgi)
- magsmärtor och matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- kräkningar, inflammation i magen (gastrit)
- inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit)
- huvudvärk, muskelsmärta (myalgi)
- förändringar i blodprover (ändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna, ökning av mängden röda blodkroppar i blodet, minskad utsöndring av kreatinin via njurarna)
- utslag
- smakförändringar
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifert ödem)

Mindre vanliga

- törst
- förstoppning
- uppvaknande på natten för att kissa
- muntorrhet
- viktninskning
- nedsatt njurfunktion, öknings av kreatinin eller urea (visas i blodtester)
- hudutslag som kan inkludera upphöjda fläckar, hudirritation eller klåda
- svårigheter att få eller bibehålla erektion (erektil dysfunktion)
- svampinfektion
- lätta allergiska (överkänslighets-) reaktioner (utslag)
- klåda i underlivet (genital klåda eller vulvovaginal klåda) eller obehag när man kissar

Mycket sällsynta

- sänkta nivåer av vitamin B₁₂ i blodet
- onormala leverfunktionstester, leverinflammation (hepatit)
- hudrodnad (erytem), klåda eller kliande utslag (nässelfeber)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Blåsor i huden (bullös pemfigoid)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Qtrilmet ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

PVC/PCTFE/alu-blisters:

Förvaras vid högst 30 °C.

PA/alu/PVC/alu-blisters:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är metformin, saxagliptin och dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning:
 - o Varje tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid, saxagliptinhydroklorid motsvarande 2,5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning:

- Varje tablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid, saxagliptinhydroklorid motsvarande 2,5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: karmellosnatrium (E466) (se avsnitt 2 "Natriuminnehåll"); mikrokristallin cellulosa (E460i); krosprovidon (E1202); hypromellos (E464); laktos (se avsnitt 2 "Qtrilmet innehåller laktos"); magnesiumstearat (E470b); kiseldioxid för dental användning (E551).
 - Filmdragering:
 - Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning*
Makrogol (E1521); polyvinylalkohol (E1203); titandioxid (E171); talk (E553b); gul järnoxid (E172); röd järnoxid (E172); svart järnoxid (E172).
 - Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning*
Makrogol (E1521); polyvinylalkohol (E1203); titandioxid (E171); talk (E553b); gul järnoxid (E172); svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning är beige, bikonvexa, 11 x 21 mm ovala tabletter präglade med 3005 på ena sidan.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning är gröna, bikonvexa, 11 x 21 mm ovala tabletter präglade med 3002 på ena sidan.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning och Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifierad frisättning finns tillgängliga i blister.

Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 56 och 196 tabletter med modifierad frisättning i kalenderblister och 14, 28, 56, 60 och 196 tabletter med modifierad frisättning i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning