

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 850 mg metforminklorida, 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 1000 mg metforminklorida, 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 48 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem (tableta).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Bež, bikonveksna, ovalna tableta dimenzija 11 x 21 mm, s utisnutom oznakom '3005' na jednoj strani.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Zelena, bikonveksna, ovalna tableta dimenzija 11 x 21 mm, s utisnutom oznakom '3002' na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Qtrilmet je indiciran za liječenje odraslih osoba u dobi od 18 i više godina koje imaju šećernu bolest tipa 2:

- za poboljšanje regulacije glikemije kada se metforminom, u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje, te saksagliptinom ili dapagliflozinom ne postiže dovoljno dobra regulacija glikemije
- kod bolesnika koji se već liječe metforminom, saksagliptinom i dapagliflozinom

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna tableta sadrži fiksnu kombinaciju metformina, saksagliptina i dapagliflozina (vidjeti dio 2.). Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Qtrilmet, umjesto kombinacije s prilagođenim oslobađanjem treba koristiti pojedinačne sastavnice.

Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Qtrilmet je 2000 mg metformina / 5 mg saksagliptina / 10 mg dapagliflozina.

Bolesnici kojima glikemija nije dovoljno dobro regulirana dvojnomo kombinacijom metformina i saksagliptina ili dapagliflozina

Bolesnicima treba propisati ukupnu dnevnu dozu lijeka Qtrilmet koja sadrži 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina i ukupnu dnevnu dozu metformina koju već uzimaju ili njoj najbližu terapijski prikladnu dozu. Dozu treba uzimati peroralno, kao dvije tablete jedanput na dan, svaki dan u isto vrijeme, uz hranu.

Prelazak sa zasebnih tableta metformina, saksagliptina i dapagliflozina

Bolesnicima koji prelaze sa zasebnih tableta metformina, saksagliptina od 5 mg i dapagliflozina od 10 mg na Qtrilmet trebaju primati iste dnevne doze metformina, saksagliptina i dapagliflozina koje već uzimaju ili najbližu terapijski prikladnu dozu metformina. Dozu treba uzimati peroralno, kao dvije tablete jedanput na dan, svaki dan u isto vrijeme, uz hranu.

Prelazak s metformina s trenutačnim oslobađanjem na metformin s prilagođenim oslobađanjem

Kod bolesnika koji prelaze s metformina s trenutačnim oslobađanjem na metformin s prilagođenim oslobađanjem, doza lijeka Qtrilmet treba sadržavati metformin u dozi koju bolesnik već uzima ili najbližoj terapijski prikladnoj dozi (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti uzeti dnevnu dozu, a do sljedeće je preostalo ≥ 12 sati, treba uzeti dozu. Ako bolesnik propusti uzeti dnevnu dozu, a do sljedeće je preostalo < 12 sati, treba preskočiti propuštenu dozu i uzeti sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Starije osobe

Budući da kod starijih bolesnika (≥ 65 godina) postoji veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez s porastom dobi. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, osobito kod starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Treba uzeti u obzir i rizik od deplecije volumena kod primjene ovog lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Zbog ograničenog terapijskog iskustva s primjenom ovog lijeka kod bolesnika u dobi od 75 i više godina, ne preporučuje se uvoditi ga u liječenje u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Qtrilmet kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR 60 - 89 ml/min).

Potrebno je ocijeniti GFR prije uvođenja lijekova koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja bubrežne funkcije i kod starijih osoba funkciju bubrega treba ocjenjivati i češće, npr. svakih 3 - 6 mjeseci.

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (bolesnici kojima je GFR < 60 ml/min (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2). Ovaj je lijek kontraindiciran kod bolesnika kojima je GFR < 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka kod djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Doza lijeka Qtrilmet uzima se peroralno jedanput na dan, svaki dan u isto vrijeme, uz hranu, kako bi se ublažile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. Svaku tabletu treba progutati cijelu.

Ponekad se neaktivni sastojci ovog lijeka eliminiraju kroz feces u obliku mekane, hidrirane mase koja može nalikovati izvornoj tableti.

4.3 Kontraindikacije

Qtrilmet je kontraindiciran kod bolesnika koji imaju:

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, prethodnu ozbiljnu reakciju preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) ili bilo koji inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 6.1).
- bilo koju vrstu akutne metaboličke acidoze (kao što su laktacidoza i dijabetička ketoacidoza) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- dijabetičku pretkomu (vidjeti dio 4.4)
- teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2)
- akutna stanja koja mogu izmijeniti bubrežnu funkciju, kao što su:
 - o dehidracija
 - o teška infekcija
 - o šok
- akutnu ili kroničnu bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva, kao što su:
 - o zatajenje srca ili disanja
 - o nedavan infarkt miokarda
 - o šok
- oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)
- akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće se javlja pri akutnom pogoršanju bubrežne funkcije ili kod kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Pri akutnom pogoršanju bubrežne funkcije dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (težak proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine) preporučuje se privremeno prekinuti primjenu lijeka Qtrilmet i obratiti se zdravstvenom radniku.

Lijekove koji mogu akutno narušiti bubrežnu funkciju (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL]) treba uvoditi uz oprez kod bolesnika koji se liječe metforminom. Drugi faktori rizika za laktacidozu su prekomjeran unos alkohola, insuficijencija jetre, nedovoljno dobro kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnike i/ili njegovatelje treba upozoriti na rizik od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati Qtrilmet i odmah potražiti liječničku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su sniženi pH krvi (< 7,35), povišene plazmatske vrijednosti laktata (> 5 mmol/l) te povećan anionski manjak i omjer laktata/piruvata.

Dijabetička ketoacidoza

Kod bolesnika liječenih inhibitorima SGLT2, uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i smrtne slučajeve. U brojnim se slučajevima stanje očitivalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l. Nije poznato je li vjerojatnost nastupa DKA veća pri višim dozama dapagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, smetenosti, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ti simptomi, potrebno je odmah utvrditi ima li bolesnik ketoacidozu, neovisno o razini glukoze u krvi.

Kod bolesnika kod kojih se sumnja na DKA ili kod kojih se ona dijagnosticira, liječenje lijekom Qtrilmet treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti kod bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili ozbiljne akutne bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje lijekom Qtrilmet može se ponovno započeti kada se razine ketona vrata u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja lijekom Qtrilmet potrebno je u bolesnikovoj anamnezi razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu.

Bolesnici koji bi mogli imati povećan rizik od DKA uključuju bolesnike s malom funkcijskom rezervom beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i niskom vrijednošću C-peptida, bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih [engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA] ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanom potrebom za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. Inhibitore SGLT2 treba primjenjivati uz oprez kod tih bolesnika.

Ponovno uvođenje liječenja inhibitorima SGLT2 kod bolesnika koji su doživjeli DKA tijekom prethodnog liječenja inhibitorom SGLT2 se ne preporučuje, osim ako nije utvrđen i razriješen neki drugi jasan precipitirajući faktor.

Budući da sigurnost i djelotvornost kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene, Qtrilmet se ne smije koristiti kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. U ispitivanjima primjene dapagliflozina kod šećerne bolesti tipa 1 DKA je prijavljen često.

Praćenje bubrežne funkcije

Djelotvornost dapagliflozina ovisi o bubrežnoj funkciji, pa je njegova djelotvornost smanjena kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, dok će kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno potpuno izostati (vidjeti dio 4.2). Među ispitanicima s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (bolesnici kojima je GFR < 60 ml/min), nuspojave u vidu povišenih vrijednosti kreatinina, fosfora i paratiroidnog hormona (PTH) te hipotenzije imao je veći udio ispitanika liječenih dapagliflozinom nego onih koji su uzimali placebo. Stoga se Qtrilmet ne smije primjenjivati kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (bolesnici kojima je GFR < 60 ml/min). Ovaj se lijek nije ispitivao kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 30 ml/min) ni kod onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Metformin se izlučuje putem bubrega, pa umjerena do teška insuficijencija bubrega povećava rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4).

Bubrežnu funkciju potrebno je ocijeniti:

- prije početka liječenja ovim lijekom i redovito nakon toga (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- prije početka istodobnog liječenja lijekovima koji mogu umanjiti bubrežnu funkciju i povremeno nakon toga (vidjeti dio 4.5)
- barem 2 - 4 puta godišnje kod bolesnika čija je bubrežna funkcija blizu razine umjerenog oštećenja prema vrijednostima GFR-a te kod starijih bolesnika. Ako se bubrežna funkcija pogorša do vrijednosti GFR-a < 60 ml/min, liječenje treba prekinuti.

Metformin je kontraindiciran kod bolesnika kojima GFR iznosi < 30 ml/min i njegovu primjenu treba privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.3).

Kod starijih je bolesnika smanjenje bubrežne funkcije često i asimptomatsko. Poseban je oprez potreban u okolnostima kada može doći do oštećenja bubrežne funkcije, primjerice kada se uvodi liječenje antihipertenzivima ili diureticima ili kada se započinje s primjenom NSAIL-a.

Primjena kod bolesnika kod kojih postoji rizik od deplecije volumena, hipotenzije i/ili neravnoteže elektrolita

Zbog mehanizma djelovanja dapagliflozina, Qtrilmet pojačava diurezu popraćenu blagim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1), što može biti izraženije kod bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se kod bolesnika kod kojih postoji rizik od deplecije volumena (npr. koji primaju diuretike Henleyeve petlje) (vidjeti dio 4.5) ili kod kojih postoji deplecija volumena, npr. zbog akutne bolesti (poput akutne gastrointestinalne bolesti praćene mučninom, povraćanjem ili proljevom).

Potreban je oprez kod bolesnika kod kojih sniženje krvnog tlaka prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju a u anamnezi imaju hipotenziju te kod starijih bolesnika.

Kod bolesnika koji primaju Qtrilmet, a kod kojih istodobno postoje stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena, preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje vrijednosti hematokrita) i elektrolita. Kod bolesnika kod kojih dođe do deplecije volumena preporučuje se privremeno prekinuti liječenje ovim lijekom dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristične simptome akutnog pankreatitisa: dugotrajnu i jaku bol u abdomenu. Posumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu ovog lijeka; ako se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje ovim lijekom ne smije se ponovno započinjati. Potreban je oprez kod bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Nakon stavljanja saksagliptina u promet zaprimljene su spontane prijave slučajeva akutnog pankreatitisa.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma (poznatog i pod nazivom Fournierova gangrena) u bolesnika i bolesnika koji su uzimali SGLT2

inhibitore (vidjeti dio 4.8). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima treba savjetovati da potraže liječničku pomoć ako primijete kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti na dodir, eritema ili oticanja u genitalnom ili perinealnom području, uz vrućicu ili malaksalost. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu može prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Posumnja li se na Fournierovu gangrenu, treba prekinuti primjenu lijeka Qtrilmet i odmah započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja saksagliptina u promet prijavljene su sljedeće nuspojave kod njegove primjene, uključujući spontane prijave i prijave iz kliničkih ispitivanja: ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem. Primjenu lijeka Qtrilmet treba prekinuti u slučaju sumnje na ozbiljnu reakciju preosjetljivosti. Treba ocijeniti događaj i uvesti neko drugo liječenje za šećernu bolest (vidjeti dio 4.8).

Infekcije mokraćnih putova

Liječenje inhibitorima SGLT2 povećava rizik od infekcija mokraćnih putova (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika sa znakovima i simptomima infekcije mokraćnih putova potrebno je provesti ocjenu i po potrebi odmah uvesti liječenje.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ozbiljnih infekcija mokraćnih putova, uključujući urosepsu i pijelonefritis koji su zahtijevali hospitalizaciju, kod bolesnika koji su primali dapagliflozin i druge inhibitore SGLT2. Kod liječenja pijelonefritisa ili urosepse treba razmotriti privremeni prekid liječenja.

Starije osobe

Kod starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost oštećenja bubrežne funkcije, a samim time i veći rizik od deplecije volumena. Osim toga, kod starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost liječenja antihipertenzivima koji mogu uzrokovati depleciju volumena i/ili promjene bubrežne funkcije (npr. inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima [ACE inhibitorima] i blokatorima receptora angiotenzina II tipa 1). Stoga je prije početka liječenja lijekom Qtrilmet potrebno razmotriti bubrežnu funkciju i rizik od deplecije volumena. Kod praćenja bubrežne funkcije, za starije osobe vrijede iste preporuke kao i za sve ostale bolesnike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Među ispitanicima u dobi ≥ 65 godina, nuspojave povezane s deplecijom volumena i oštećenjem bubrežne funkcije ili zatajenjem bubrega imao je veći broj ispitanika liječenih dapagliflozinom nego onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji kože

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima saksagliptina prijavljene su ulcerozne i nekrotične kožne lezije na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). Nije primijećena povećana incidencija kožnih lezija u kliničkim ispitivanjima saksagliptina. Nakon stavljanja u promet lijekova iz skupine inhibitora DPP-4 prijavljeni su slučajevi osipa. Osip je zabilježen i kao nuspojava kod primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.8). Stoga se u sklopu rutinskog liječenja bolesnika sa šećernom bolešću preporučuje praćenje zbog moguće pojave poremećaja kože, poput mjehurića, ulceracija ili osipa.

Bulozni pemfigoid

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene inhibitora DPP-4, uključujući saksagliptin, prijavljeni su slučajevi buloznog pemfigoida koji je doveo do hospitalizacije. Kod prijavljenih slučajeva bolesnici su obično odgovorili na topikalno ili sistemsko imunosupresivno liječenje i prekid primjene inhibitora DPP-4. Ukoliko bolesnik tijekom primjene saksagliptina razvije mjehuriće ili

erozije na koži te postoji sumnja na bulozni pemfigoid, primjena ovog lijeka mora se prekinuti te se mora razmotriti upućivanje bolesnika dermatologu zbog postavljanja dijagnoze i prikladnog liječenja (vidjeti dio 4.8).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom dapagliflozina kod zatajenja srca NYHA stupnja I - II je ograničeno. Nema iskustva iz kliničkih ispitivanja s primjenom dapagliflozina kod NYHA stupnja III - IV. Iskustvo s primjenom saksagliptina kod NYHA stupnja III - IV je ograničeno.

U ispitivanju SAVOR primijećeno je malo povećanje stope hospitalizacija zbog zatajenja srca kod bolesnika liječenih saksagliptinom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, no nije utvrđena uzročna povezanost (vidjeti dio 5.1). Dodatna analiza nije ukazala na razliku u učinku kod različitih NYHA stupnjeva.

Potreban je oprez kada se Qtrilmet daje bolesnicima s poznatim faktorima rizika za hospitalizaciju zbog zatajenja srca, kao što su zatajenje srca ili umjereno do teško oštećenje bubrežne funkcije u anamnezi. Bolesnike treba upozoriti na karakteristične simptome zatajenja srca i napomenuti da takve simptome moraju odmah prijaviti.

Artralgija

Nakon stavljanja u promet inhibitora DPP-4 prijavljena je bol u zglobovima, koja može biti jaka (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima su se simptomi ublažili nakon prekida primjene lijeka, a kod nekih su se vratili nakon ponovnog uvođenja istog ili drugog inhibitora DPP-4. Simptomi mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja ili nakon duljih razdoblja liječenja. Ako se kod bolesnika javi jaka bol u zglobovima, potrebno je individualno ocijeniti opravdanost nastavka liječenja.

Imunokompromitirani bolesnici

Imunokompromitirani bolesnici, kao što su bolesnici s presatkom organa ili dijagnozom sindroma humane imunodeficijencije, nisu se ispitivali u sklopu kliničkog programa razvoja saksagliptina. Nije utvrđen profil djelotvornosti i sigurnosti lijeka Qtrilmet kod tih bolesnika.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima jednog drugog inhibitora SGLT2, koja su u tijeku, opažen je povećan broj slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato radi li se o učinku razreda lijekova. Kao i kod svih drugih bolesnika sa šećernom bolešću, važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Primjena s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju

I saksagliptin i dapagliflozin mogu svaki zasebno povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom (sulfonilurejom). Hipoglikemija se ne javlja kod bolesnika koji primaju samo metformin u uobičajenim uvjetima primjene, no mogla bi nastupiti kod njegove istodobne primjene s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga da bi se smanjio rizik od hipoglikemije kad se ti lijekovi primjenjuju u kombinaciji s lijekom Qtrilmet (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Kirurški zahvati

Primjena lijeka Qtrilmet mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Liječenje se smije ponovno uvesti najmanje 48 sati nakon kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane, pod uvjetom da je ponovnom ocjenom bubrežne funkcije utvrđeno da je ona stabilna.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanog rizika od laktacidoze. Liječenje lijekom Qtrilmet mora se prekinuti prije ili u vrijeme postupka oslikavanja i smije se ponovno uvesti najmanje 48 sati nakon oslikavanja, pod uvjetom da je ponovnom ocjenom bubrene funkcije utvrđeno da je ona stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Povišena vrijednost hematokrita

Kod liječenja dapagliflozinom opaženo je povišenje vrijednosti hematokrita (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez kod bolesnika s već povišenom vrijednošću hematokrita.

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja dapagliflozina, bolesnici koji ga uzimaju imat će pozitivan nalaz testa na glukozu u mokraći.

Primjena kod bolesnika liječenih pioglitazonom

Iako uzročna povezanost između dapagliflozina i raka mokraćnog mjehura nije vjerojatna (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3), kao mjera opreza ne preporučuje se primjenjivati Qtrilmet kod bolesnika koji se istodobno liječe pioglitazonom. Dostupni epidemiološki podaci za pioglitazon ukazuju na blago povećan rizik od raka mokraćnog mjehura kod bolesnika sa šećernom bolešću koji se liječe pioglitazonom.

Primjena sa snažnim induktorima CYP3A4

Primjena induktora CYP3A4, poput glukokortikoida, beta-2 agonista, diuretika, karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina i rifampicina, može umanjiti učinak lijeka Qtrilmet na sniženje glikemijskih vrijednosti. Potrebno je ocijeniti regulaciju glikemije kada se on koristi istodobno sa snažnim induktorom CYP3A4/5, osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.5).

Utjecaj na test za određivanje vrijednosti 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije određivanjem vrijednosti 1,5-AG jer to nije pouzdana metoda za ocjenjivanje regulacije glikemije kod bolesnika koji uzimaju inhibitore SGLT2. Preporučuje se korištenje drugih metoda za praćenje regulacije glikemije.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su ispitivanja interakcija s pojedinačnim djelatnim tvarima lijeka Qtrilmet.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena se ne preporučuje

Alkohol

Trovanje alkoholom povezano je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučaju gladovanja, neishranjenosti ili oštećenja jetrene funkcije zbog djelovanja metformina kao djelatne tvari u ovom lijeku (vidjeti dio 4.4). Zbog toga se mora izbjegavati uzimanje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije inducirane kontrastnim sredstvom, koja uzrokuje nakupljanje metformina i povećava rizik od laktacidoze. Liječenje lijekom Qtrilmet mora se prekinuti prije ili u vrijeme postupka oslikavanja i smije se ponovno uvesti najmanje 48 sati nakon oslikavanja, pod uvjetom da je ponovnom ocjenom bubrežne funkcije utvrđeno da je ona stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kombinacije kod kojih je potreban oprez

Glukokortikoidi (primijenjeni sustavno i lokalno), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi djeluju hiperglikemijski. Bolesnike treba upozoriti na to, češće im kontrolirati glukozu u krvi (osobito na početku liječenja tim lijekovima) te ih nadzirati zbog mogućeg gubitka regulacije razine glukoze u krvi ili hipoglikemije. Ako je potrebno, dozu lijeka za snižavanje razine glukoze treba prilagoditi tijekom i po završetku liječenja drugim lijekovima.

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na bubrežnu funkciju i tako povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici, osobito diuretici Henleyeve petlje. Kad se ti lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju.

Diuretici

Dapagliflozin može pojačati diuretički učinak tiazida i diuretika Henleyeve petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Primjena s lijekovima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju

I saksagliptin i dapagliflozin mogu svaki zasebno povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom. Hipoglikemija se ne javlja kod bolesnika koji primaju samo metformin u uobičajenim uvjetima primjene, no mogla bi nastupiti kod njegove istodobne primjene s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga da bi se smanjio rizik od hipoglikemije kad se ti lijekovi primjenjuju u kombinaciji s lijekom Qtrilmet (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Metformin

Metformin se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Kod ljudi nisu pronađeni njegovi metaboliti.

Saksagliptin

Metabolizam saksagliptina prvenstveno se odvija putem izoenzima 3A4/5 citokroma P450 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Metabolizam dapagliflozina prvenstveno se odvija putem glukuronidne konjugacije u kojoj posreduje uridindifosfat (UDP) glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

Učinak drugih lijekova na metformin, saksagliptin ili dapagliflozin

Metformin

Nije utvrđena nijedna klinički važna interakcija.

Saksagliptin

Istodobna primjena saksagliptina s induktorima CYP3A4/5 osim rifampicina (npr. karbamazepinom, deksametazonom, fenobarbitalom i fenitoinom) nije se ispitala, a mogla bi sniziti plazmatske koncentracije saksagliptina i povisiti koncentracije njegova glavnog metabolita. Potrebno je pažljivo ocijeniti regulaciju glikemije kada se saksagliptin primjenjuje istodobno sa snažnim induktorom CYP3A4/5.

Istodobna primjena saksagliptina sa snažnim induktorom CYP3A4/5 rifampicinom smanjila je C_{max} saksagliptina za 53%, a AUC za 76%. Rifampicin nije utjecao na izloženost aktivnom metabolitu niti na inhibiciju aktivnosti DPP-4 u plazmi tijekom intervala doziranja (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena saksagliptina s umjerenim inhibitorom CYP3A4/5 diltiazemom povećala je C_{max} saksagliptina za 63%, a AUC 2,1 puta, dok su se iste vrijednosti za aktivni metabolit smanjile za 44% odnosno 34%. Ti farmakokinetički učinci nisu klinički važni i ne zahtijevaju prilagodbu doze.

Istodobna primjena saksagliptina sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom povećala je C_{max} saksagliptina za 62%, a AUC 2,5 puta, dok su se iste vrijednosti za aktivni metabolit smanjile za 95% odnosno 88%. Ti farmakokinetički učinci nisu klinički važni i ne zahtijevaju prilagodbu doze.

U ispitivanjima provedenima sa zdravim ispitanicima, primjena dapagliflozina, metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, diltiazema, simvastatina, omeprazola, antacida ili famotidina nije značajno izmijenila farmakokinetiku saksagliptina ni njegova glavnog metabolita.

Dapagliflozin

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze [UGT] i CYP3A4/5) primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti dapagliflozinu (AUC) za 22%, ali bez klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze mokraćom tijekom 24 sata. Ne preporučuje se prilagođavati dozu. Ne očekuje se da će drugi induktori (npr. karbamazepin, fenitoin i fenobarbital) imati klinički značajnog učinka.

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT 1A9) zabilježeno je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu za 55%, ali bez klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze mokraćom.

Primjena saksagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana ili simvastatina nije značajno izmijenila farmakokinetiku dapagliflozina.

Učinak metformina, saksagliptina ili dapagliflozina na druge lijekove

Metformin

Prijenosnici organskih kationa (engl. organic cation transporters, OCT)

Metformin je supstrat i prijenosnik OCT1 i prijenosnik OCT2.

Istodobna primjena metformina sa:

- inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti djelotvornost metformina
- induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina
- inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina kroz bubrege i tako dovesti do porasta koncentracije metformina u plazmi

- inhibitorima i OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može izmijeniti djelotvornost metformina i njegovu eliminaciju kroz bubrege.

Stoga se preporučuje oprez, osobito kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metforminom, jer može doći do porasta koncentracija metformina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Saksagliptin

Saksagliptin nije značajno izmijenio farmakokinetiku dapagliflozina, metformina, glibenklamida (supstrata CYP2C9), pioglitazona (supstrata CYP2C8 [značajan] i CYP3A4 [sporedan]), digoksina (supstrata P-gp-a), simvastatina (supstrata CYP3A4), djelatnih tvari kombiniranog oralnog kontraceptiva (etinilestradiola i norgestimata), diltiazema ni ketokonazola.

Dapagliflozin

U ispitivanjima interakcija provedenima sa zdravim ispitanicima, uglavnom uz primjenu jedne doze, dapagliflozin nije izmijenio farmakokinetiku saksagliptina, metformina, pioglitazona (supstrata CYP2C8 [značajan] i CYP3A4 [sporedan]), sitagliptina, glimepirida (supstrata CYP2C9), hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata P-gp-a) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantni učinak varfarina mjeren INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) povećala je AUC simvastatina za 19%, a AUC simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselinu ne smatra se klinički značajnim.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ovog lijeka ili njegovih sastavnica (metforminklorida, saksagliptina i dapagliflozina) nije se ispitala kod trudnica. Ispitivanja saksagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod primjene visokih doza (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja dapagliflozina na štakorima ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Ograničena količina podataka o primjeni metformina kod trudnica ne ukazuje na povećan rizik od prirodnih malformacija. Istraživanja metformina provedena na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i ploda, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Qtrilmet se ne smije koristiti tijekom trudnoće. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

Kad bolesnica planira zatrudnjati i tijekom trudnoće preporučuje se ne liječiti šećernu bolest ovim lijekom, već inzulinom održavati razine glukoze u krvi što bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik od malformacija ploda povezanih s abnormalnim razinama glukoze u krvi.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Nije poznato izlučuju li se saksagliptin i dapagliflozin i/ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se saksagliptin i/ili njegov metabolit izlučuju u mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci prikupljeni kod životinja pokazali su da se dapagliflozin/njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko; a ukazali su i na farmakološki posredovane učinke lijeka kod mladunčadi koja je sisala (vidjeti dio 5.3).

Ovaj se lijek ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije se ispitivao učinak ovog lijeka ili njegovih sastavnica (metforminklorida, saksagliptina i dapagliflozina) na plodnost ljudi. Opaženi su učinci saksagliptina na plodnost mužjaka i ženki štakora pri visokim dozama koje su uzrokovale vidljive znakove toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kod mužjaka i ženki štakora dapagliflozin nije utjecao na plodnost ni uz koju od ispitivanih doza. Ispitivanja metformina na životinjama nisu ukazala na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Qtrilmet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da je u ispitivanjima saksagliptina prijavljena omaglica. Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene ovog lijeka u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju (npr. inzulin i sulfonilureje).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s lijekom Qtrilmet su infekcije gornjih dišnih putova (vrlo često), hipoglikemija kod primjene u kombinaciji sa sulfonilurejom (vrlo često), gastrointestinalni simptomi (vrlo često) i infekcije mokraćnih putova (često). Rijetko se može javiti dijabetička ketoacidoza, a vrlo rijetko laktacidoza (vidjeti dio 4.4).

Sigurnosni profil kombinirane primjene metformina, saksagliptina i dapagliflozina bio je usporediv s nuspojavama utvrđenima kod primjene pojedinačnih sastavnica.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil temelji se na analizi objedinjenih podataka iz triju placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3 u trajanju do 52 tjedna, provedenih u 1169 bolesnika, od kojih su 492 bolesnika primala kombinaciju saksagliptina of 5 mg i dapagliflozina od 10 mg plus metformin (vidjeti dio 5.1). Dodatni sigurnosni podaci uključuju podatke iz kliničkih ispitivanja pojedinačnih sastavnica, ispitivanja sigurnosti primjene pojedinačnih sastavnica nakon dobivanja odobrenja te iskustva nakon njihova stavljanja u promet. Nuspojave povezane s lijekom Qtrilmet navedene su u Tablici 1. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\geq 1/100\ 000$ i $< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Sažetak nuspojava lijeka Qtrilmet

Organski sustav	Vrlo često	Često ^A	Manje često ^B	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova ¹	infekcija mokraćnih putova ^{#1,2} , vulvovaginitis, balanitis i povezana genitalna infekcija ^{#3} , gastroenteritis ^{#D}	gljivična infekcija [#]		nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^{#C,7}	

Organski sustav	Vrlo često	Često ^A	Manje često ^B	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti ^{¶C}	anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok ^{¶C}		
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija ^{D#¶} (kod primjene u kombinaciji sa sulfonilurejima)	dislipidemija ^{#4}	deplecija volumena [#] , žeđ [#]	dijabetička ketoacidoza ^{#H,7}	laktacidoza [§] , nedostatak vitamina B ₁₂ ^{§G}	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja [¶] , omaglica [¶]				
Poremećaji probavnog sustava	simptomi u probavnom sustavu ^{§F}	dispepsija ^{D□} , gastritis ^{D□} , poremećaj okusa [§]	konstipacija [#] , suha usta [#] , pankreatitis ^{¶C}			
Poremećaji jetre i žuči					poremećaji funkcije jetre [§] , hepatitis [§]	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija [#] , poliurija ^{#D,5}	nokturija [#] , oštećenje funkcije bubrega [#]			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip ^{#¶6}	dermatitis ^{¶C} , pruritus ^{¶C} , urtikarija ^{¶C}	angioedem ^{¶C}	eritem [§]	bulozni pemfigoid ^{C,7}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija [□] , bol u leđima [#] , mialgija ^{D□}				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erekcijska disfunkcija [□] , genitalni pruritus [#] , vulvovaginalni pruritus [#]			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor ^{¶D} , periferni edem ^{¶D}				
Pretrage		snižene vrijednosti bubrežnog klirensa kreatinina [#] , povišene vrijednosti hematokrita ^{#E}	povišene krvne vrijednosti kreatinina [#] , povišene krvne vrijednosti ureje [#] , smanjenje tjelesne težine [#]			

Nuspojava prijavljena za dapagliflozin.

¶ Nuspojava prijavljena za saksagliptin.

§ Nuspojava prijavljena za metformin.

□ Nuspojava prijavljena za kombinaciju saksagliptina i metformina.

- A Nuspojave, osim poremećaja okusa, prijavljene kod $\geq 2\%$ ispitanika liječenih kombinacijom saksagliptina + dapagliflozina + metformina u analizi objedinjenih podataka o sigurnosti; ako su prijavljene kod $< 2\%$ ispitanika u analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, učestalost se temeljila na podacima za pojedinačne sastavnice.
- B Učestalost svih manje čestih nuspojava temeljila se na podacima za pojedinačne sastavnice.
- C Nuspojave proizašle iz podataka prikupljenih tijekom praćenja primjene saksagliptina ili dapagliflozina nakon njihova stavljanja u promet.
- D Nuspojave su uz bilo koju pojedinačnu sastavnicu prijavljene kod $\geq 2\%$ ispitanika te $\geq 1\%$ češće nego uz placebo, ali ne i u analizi objedinjenih podataka o sigurnosti.
- E Vrijednosti hematokrita $> 55\%$ prijavljene su kod 1,3% ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 0,4% onih koji su primali placebo.
- F Gastrointestinalni simptomi (obuhvaćeni pojmovi uključuju mučninu, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak teka) najčešće se javljaju pri uvođenju liječenja i u većini se slučajeva spontano povlače.
- G Dugoročno liječenje metforminom povezano je sa smanjenjem apsorpcije vitamina B₁₂, što u vrlo rijetkim slučajevima može dovesti do klinički značajnog manjka vitamina B₁₂. Preporučuje se razmotriti tu etiologiju ako bolesnik pokazuje znakove megaloblastične anemije.
- H Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda dapagliflozina provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Učestalost se temelji na godišnjoj stopi.
 - 1 Infekcija gornjih dišnih putova uključuje sljedeće preferirane pojmove: nazofaringitis, gripu, infekciju gornjih dišnih putova, faringitis, rinitis, sinusitis, bakterijski faringitis, tonzilitis, akutni tonzilitis, laringitis, virusni faringitis i virusnu infekciju gornjih dišnih putova.
 - 2 Infekcija mokraćnih putova uključuje sljedeće preferirane pojmove: infekciju mokraćnog sustava, infekciju mokraćnog sustava bakterijom roda *Escherichia*, pijelonefritis i prostatitis.
 - 3 Vulvovaginitis, balanitis i povezana genitalna infekcija uključuju sljedeće preferirane pojmove: vulvovaginalna gljivična infekcija, balanopostitis, genitalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija i vulvovaginitis.
 - 4 Dislipidemija uključuje sljedeće preferirane pojmove: dislipidemija, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija.
 - 5 Poliurija uključuje sljedeće preferirane pojmove: poliurija i polakizurija.
 - 6 Osip je prijavljen tijekom primjene saksagliptina i dapagliflozina nakon njihova stavljanja u promet. Preferirani pojmovi prijavljeni u kliničkim ispitivanjima dapagliflozina uključivali su, prema učestalosti: osip, generalizirani osip, pruritički osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritemski osip.
 - 7 Vidjeti dio 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija

Prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, ukupna incidencija hipoglikemije (svi prijavljeni događaji, uključujući one kod kojih je u središnjem laboratoriju utvrđena vrijednost glukoze u plazmi natašte $< 3,9$ mmol/l) iznosila je 2,0% u ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i saksagliptinom u dozi od 5 mg plus meforminom (kombinirana terapija), 0,6% u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin te 2,3% u skupini liječenoj dapagliflozinom plus metforminom.

U 24-tjednom ispitivanju u kojem se kombinacija saksagliptina i dapagliflozina plus metformin u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje uspoređivala s inzulinom plus metforminom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje, ukupna stopa incidencije hipoglikemije kod bolesnika koji nisu primali sulfonilureju kao osnovnu terapiju iznosila je 12,7% uz kombiniranu terapiju i 33,1% uz inzulin. Ukupne stope incidencije hipoglikemije u dvama 52-tjednim ispitivanjima u kojima se kombinirana terapija uspoređivala s glimepiridom (SU) iznosila je 4,2% uz kombiniranu terapiju naspram 27,9% uz glimepirid plus metformin naspram 2,9% uz dapagliflozin plus metformin u 1. ispitivanju te 18,5% uz kombiniranu terapiju naspram 43,1% uz glimepirid plus metformin u 2. ispitivanju.

Deplecija volumena

Prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, događaji povezani s deplecijom volumena (hipotenzija, dehidracija i hipovolemija) odražavali su štetne događaje kod primjene dapagliflozina, a prijavljeni su kod dva ispitanika (0,4%) u skupini liječenoj saksagliptinom plus dapagliflozinom plus

metforminom (sinkopa kao ozbiljna nuspojava i smanjen volumen mokraće kao nuspojava) te 3 ispitanika (0,9%) u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin (2 slučaja sinkope i 1 slučaj hipotenzije).

Smanjena funkcija bubrega

Kombinacija metformina/saksagliptina/dapagliflozina: Prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka Qtrilmet, incidencija štetnih događaja povezanih sa smanjenom funkcijom bubrega iznosila je 2,0% kod ispitanika u skupini liječenoj saksagliptinom plus dapagliflozinom plus metforminom, 1,8% kod ispitanika u skupini liječenoj saksagliptinom plus metforminom te 0,6% kod ispitanika u skupini liječenoj dapagliflozinom plus metforminom. Ispitanici s oštećenjem bubrežne funkcije kao štetnim događajem imali su nižu srednju vrijednost eGFR-a na početku ispitivanja, koja je iznosila 61,8 ml/min/1,73 m², u usporedbi s 93.6 ml/min/1,73 m² u cjelokupnoj populaciji. Većina događaja nije se smatrala ozbiljnima, bila je blage ili umjerene težine te se povukla. Promjena srednje vrijednosti eGFR-a od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosila je -1,17 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin te 0,81 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: Kod primjene dapagliflozina kao zasebnog lijeka prijavljene su nuspojave povezane s povišenim vrijednostima kreatinina. Povišenja vrijednosti kreatinina obično su se povukla s nastavkom liječenja ili nakon njegova prekida.

Vulvovaginitis, balanitis i povezane genitalne infekcije

Prijavljeni slučajevi vulvovaginitisa, balanitisa i povezanih genitalnih infekcija kao nuspojava prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti odražavali su sigurnosni profil dapagliflozina. Genitalna infekcija je kao nuspojava prijavljena kod 3,0% ispitanika u skupini liječenoj saksagliptinom plus dapagliflozinom plus metforminom, 0,9% ispitanika u skupini liječenoj saksagliptinom plus metforminom te 5,9% ispitanika u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin. Većina slučajeva genitalnih infekcija kao nuspojava prijavljena je kod žena (84% ispitanika s genitalnom infekcijom), bila je blage ili umjerene težine i nastupila je samo jednom, a većina bolesnika nastavila je primjenjivati terapiju.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi Fournierove gangrene u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući dapagliflozin (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina u 17 160 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i sa medijanom izloženosti lijeku od 48 mjeseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva Fournierove gangrene, jedan u skupini koja je liječena dapagliflozinom i 5 u skupini koja je primala placebo.

Dijabetička ketoacidoza

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina, u kojem je medijan izloženosti lijeku iznosio 48 mjeseci, slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA) prijavljeni su u 27 bolesnika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg te 12 bolesnika koji su primali placebo. Ti su događaji bili ravnomjerno raspoređeni tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Od 27 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom kod kojih je zabilježen DKA, njih 22 su u trenutku nastupa događaja istodobno primala inzulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu s očekivanjima za populaciju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnih putova

Prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, infekcije mokraćnih putova bile su podjednako česte u sve 3 liječene skupine: prijavljene su kod 5,7% ispitanika u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4% ispitanika u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin te

5,6% ispitanika u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin. Kod jednog bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom plus metforminom nastupio je pijelonefritis kao ozbiljna nuspojava i taj je ispitanik prekinuo liječenje. Većina slučajeva infekcija mokraćnih putova prijavljena je kod žena (81% ispitanika s infekcijom mokraćnih putova), bila je blage ili umjerene težine i nastupila je samo jednom, a većina bolesnika nastavila je primjenjivati terapiju.

Zloćudne bolesti

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Zloćudne i nespecificirane novotvorine prijavljene su kod 3 ispitanika obuhvaćena analizom objedinjenih podataka o sigurnosti. Uključivale su želučanu novotvorinu, rak gušterače s jetrenim metastazama te invazivni duktalni karcinom dojke kao štetne događaje u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin. S obzirom na kratkotrajnu latenciju između prvog izlaganja lijeku i dijagnosticiranja tumora, smatra se da nije vjerojatna uzročna povezanost s bilo kojom specifičnom vrstom tumora.

Dapagliflozin: Prema objedinjenim podacima iz 21 aktivnim lijekom i placebo kontroliranog ispitivanja, ukupan udio ispitanika sa zloćudnim ili nespecificiranim tumorima bio je podjednak među ispitanicima liječenima dapagliflozinom (1,50%) i onima koji su primali placebo/usporedni lijek (1,50%), a u podacima iz ispitivanja na životinjama nije bilo signala kancerogenosti ni mutagenosti (vidjeti dio 5.3). Kad su se razmatrali slučajevi tumora u različitim organskim sustavima, relativan rizik povezan s dapagliflozinom za neke je tumore bio iznad 1 (mokraćni mjehur, prostata, dojka), a za druge ispod 1 (npr. krv i limfa, jajnici, bubrežni trakt), što nije povećalo ukupan rizik od tumora povezan s dapagliflozinom. Povećan/smanjen rizik nije bio statistički značajan ni u jednom organskom sustavu. S obzirom na činjenicu da u nekliničkim ispitivanjima nisu pronađeni tumori i s obzirom na kratkotrajnu latenciju između prvog izlaganja lijeku i dijagnoze tumora, uzročna povezanost nije vjerojatna. Nesrazmjern broj tumora dojke, mokraćnog mjehura i prostate mora se pažljivo razmotriti i dodatno će se istražiti u ispitivanjima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Laboratorijski nalazi

Smanjen broj limfocita

Saksagliptin: U svim je kliničkim ispitivanjima iz programa ispitivanja saksagliptina opaženo malo smanjenje apsolutnog broja limfocita, koje je iznosilo približno 100 stanica/ μ l u odnosu na placebo. Srednja vrijednost apsolutnog broja limfocita bila je stabilna kod svakodnevne primjene tijekom do 102 tjedna. To smanjenje srednje vrijednosti apsolutnog broja limfocita nije bilo povezano s klinički značajnim nuspojavama.

Lipidi

Podaci iz skupina liječenih saksagliptinom i dapagliflozinom plus metforminom iz triju zasebnih ispitivanja uključenih u analizu objedinjenih podataka ukazali su na trend porasta početne srednje postotne vrijednosti (zaokružene na najbližu prvu decimalu) ukupnog kolesterola (raspon od 0,4% do 3,8%), LDL-kolesterola (raspon od 2,1% do 6,9%) i HDL-kolesterola (raspon od 2,3% do 5,2%) te sniženja početne srednje postotne vrijednosti triglicerida (raspon od -3,0% do -10,8%).

Posebne populacije

Starije osobe

Od 1169 liječenih ispitanika obuhvaćenih analizom objedinjenih podataka o sigurnosti iz 3 klinička ispitivanja, 1007 ispitanika (86,1%) bilo je u dobi od < 65 godina, njih 162 (13,9%) bila su u dobi od \geq 65 godina, dok je 9 ispitanika (0,8%) bilo u dobi od \geq 75 godina. Općenito su najčešći štetni događaji prijavljeni kod ispitanika u dobi od \geq 65 godina bili slični onima prijavljenima kod ispitanika u dobi od < 65 godina. Iskustvo s liječenjem bolesnika u dobi od 65 i više godina je ograničeno, dok je kod bolesnika u dobi od 75 i više godina vrlo ograničeno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potpuno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika. Saksagliptin i njegov glavni metabolit uklanjaju se hemodijalizom (23% doze tijekom četiri sata). Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano. Predoziranje visokim dozama ili popratni rizici kod primjene metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje koje se mora liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti (antidiijabetici), kombinacije oralnih antidiijabetika, ATK oznaka: A10BD25.

Mehanizam djelovanja

Qtrilmet kombinira tri antihyperglikemijska lijeka različitih i komplementarnih mehanizama djelovanja za poboljšanje regulacije glikemije kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: metforminklorid (lijek iz razreda bigvanida), saksagliptin (inhibitor DPP-4) i dapagliflozin (inhibitor SGLT2).

Metformin je bigvanid koji djeluje antihyperglikemijski te tako snižuje i bazalne i postprandijalne vrijednosti glukoze u plazmi. Ne stimulira lučenje inzulina i stoga ne izaziva hipoglikemiju. Metformin može djelovati putem tri mehanizma: smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize, umjerenim povećavanjem osjetljivosti na inzulini, čime poboljšava pohranu glukoze u perifernim tkivima i njezino iskorištavanje u mišićima, te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevima. Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu. Metformin povećava prijenosni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Saksagliptin je vrlo snažan (K_i : 1,3 nM), selektivan, reverzibilan i kompetitivan inhibitor enzima DPP-4, koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona. Posljedica te inhibicije je o glukozi ovisno povećanje lučenja inzulina, koje dovodi do sniženja koncentracija glukoze u krvi natašte i postprandijalno.

Dapagliflozin je vrlo snažan (K_i : 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokira reapsorpciju filtrirane glukoze iz segmenta S1 bubrežnog tubula, čime učinkovito snižuje vrijednosti glukoze u krvi na način ovisan o glukozi i neovisan o inzulinu. Dapagliflozin poboljšava vrijednosti glukoze u plazmi natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom. Pojačano lučenje glukoze mokraćom kod inhibicije SGLT2 dovodi do osmotske diureze te može uzrokovati pad sistoličkog krvnog tlaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksnih doza metformina/saksagliptina/dapagliflozina ocjenjivala se u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, aktivnim lijekom/placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2. Provedena su dva ispitivanja u kojima su se ispitivali dapagliflozin kao dodatak liječenju saksagliptinom plus

metforminom te saksagliptin kao dodatak liječenju dapagliflozinom plus metforminom, koja su trajala 24 tjedna i iza kojih je uslijedio 28-tjedni nastavak razdoblja liječenja. U jednom 24-tjednom ispitivanju su se saksagliptin i dapagliflozin kao dodatak metforminu uspoređivali sa saksagliptinom ili dapagliflozinom kao dodatkom metforminu. U jednome od dvaju potpornih ispitivanja liječenje saksagliptinom i dapagliflozinom uspoređivalo se s glimepiridom kod bolesnika kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom. U drugome od tih dvaju ispitivanja liječenje saksagliptinom i dapagliflozinom uspoređivalo se s inzulinom glarginom kod bolesnika kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje.

Regulacija glikemije

Dapagliflozin kao dodatak liječenju kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih saksagliptinom plus metforminom

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 28-tjednim nastavkom uspoređivalo se sekvencijsko dodavanje dapagliflozina u dozi od 10 mg saksagliptinu u dozi od 5 mg i metforminu s dodavanjem placeba saksagliptinu (inhibitoru DPP-4) u dozi od 5 mg i metforminu kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije ($HbA_{1c} \geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$). Tristo dvadeset (320) bolesnika bilo je ravnomjerno randomizirano u skupinu koja je primala dapagliflozin kao dodatak liječenju saksagliptinom plus metforminom ili u skupinu koja je primala placebo plus saksagliptin plus metformin. Liječene skupine bile su proporcionalno dobro ujednačene s obzirom na demografske podatke, značajke bolesnika, značajke bolesti i anamnezu. Srednja vrijednost dobi iznosila je 55,1 godina, a 54,4% bolesnika bile su žene. Srednje trajanje šećerne bolesti tipa 2 pri uključivanju u ispitivanje iznosilo je 7,6 godina, dok je srednja početna vrijednost HbA_{1c} iznosila 8,2%. Svi su bolesnici uzimali stabilnu dozu metformina (1500 mg ili više na dan) tijekom najmanje 8 tjedana prije probirnog posjeta. Stotinu i jedan (101) bolesnik primao je maksimalnu dozu inhibitora DPP4 tijekom najmanje 8 tjedana prije probirnog posjeta, a zatim je prešao na saksagliptin u dozi od 5 mg, koji se primjenjivao tijekom 8 tjedana prije početka ispitivanja. Ostalih 219 bolesnika počelo je uzimati saksagliptin u dozi od 5 mg 16 tjedana prije početka ispitivanja.

Skupina u kojoj je saksagliptin i metforminu sekvencijski dodan dapagliflozin postigla je statistički značajno (p -vrijednost $< 0,0001$) veća sniženja HbA_{1c} u 24. tjednu nego skupina u kojoj je saksagliptin plus metforminu sekvencijski dodan placebo (vidjeti Tablicu 2). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu. Prilagođena srednja vrijednost promjene početne vrijednosti HbA_{1c} u skupini koja je primala dapagliflozin i saksagliptin plus metformin iznosila je -0,74% (95% CI: -0,90; -0,57), a u skupini koja je primala placebo i saksagliptin plus metformin 0,07% (95% CI: -0,13; 0,27). Razlika prilagođene srednje vrijednosti promjene od početka ispitivanja do 52. tjedna između liječenih skupina iznosila je -0,81% (95% CI: -1,06; -0,55).

Saksagliptin kao dodatak liječenju kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih dapagliflozinom plus metforminom

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije ($HbA_{1c} \geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$) uz primjenu samo metformina i dapagliflozina, u kojem se uspoređivalo sekvencijsko dodavanje saksagliptina u dozi od 5 mg dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu s dodavanjem placeba dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu, 153 bolesnika bila su randomizirana u skupinu koja je primala saksagliptin kao dodatak liječenju dapagliflozinom plus metforminom ili skupinu koja je primala placebo kao dodatak liječenju dapagliflozinom plus metforminom. Liječene skupine bile su proporcionalno dobro ujednačene s obzirom na demografske podatke, značajke bolesnika, značajke bolesti i anamnezu. Srednja vrijednost dobi iznosila je 54,6 godina, a 52,7% bolesnika bile su žene. Srednje trajanje šećerne bolesti tipa 2 pri uključivanju u ispitivanje iznosilo je 7,7 godina, dok je srednja početna vrijednost HbA_{1c} iznosila 7,9%. Bolesnici su uzimali stabilnu dozu metformina (1500 mg ili više na dan) tijekom najmanje 8 tjedana prije probirnog posjeta, a zatim su bili liječeni metforminom i dapagliflozinom u dozi od 10 mg tijekom 10 tjedana prije početka ispitivanja.

Skupina u kojoj je dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu sekvencijski dodan saksagliptin u dozi od 5 mg postigla je statistički značajno (p -vrijednost $< 0,0001$) veća sniženja HbA_{1c} u 24. tjednu nego skupina u kojoj je dapagliflozinu plus metforminu sekvencijski dodan placebo (vidjeti Tablicu 2). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu. Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} od početka ispitivanja do 52. tjedna u skupini koja je primala saksagliptin i dapagliflozin plus metformin iznosila je -0,38% (95% CI: -0,53; -0,22), a u skupini koja je primala placebo i dapagliflozin plus metformin 0,05% (95% CI: -0,11; 0,20). Razlika prilagođene srednje vrijednosti promjene od početka ispitivanja do 52. tjedna između liječenih skupina iznosila je -0,42% (95% CI: -0,64; -0,20).

Tablica 2. Promjena vrijednosti HbA_{1c} od početka ispitivanja do 24. tjedna, isključujući podatke prikupljene nakon primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije kod randomiziranih ispitanika – ispitivanja MB102129 i CV181168

Parametar djelotvornosti	Klinička ispitivanja sekvencijskog dodavanja			
	Ispitivanje MB102129		Ispitivanje CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg kao dodatak saksagliptinu 5 mg + metforminu (N=160) [†]	Placebo + saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saksagliptin 5 mg kao dodatak dapagliflozinu 10 mg + metforminu (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA_{1c} (%) u 24. tjednu*				
Početna vrijednost (srednja)	8,24	8,16	7,95	7,85
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost [‡]) (95% CI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Razlika u učinku na HbA _{1c} Prilagođena srednja vrijednost (95% CI) p-vrijednost	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja (na temelju vrijednosti zabilježenih prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije).

[†] N je broj randomiziranih i liječenih bolesnika kod kojih je mjerenje djelotvornosti provedeno na početku ispitivanja i barem jednom nakon početka ispitivanja.

[‡] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost.

Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7% u ispitivanju MB102129 i ispitivanju CV181168

Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7,0% u 24. tjednu ispitivanja dapagliflozina u dozi od 10 mg kao dodatka saksagliptinu u dozi od 5 mg i metforminu bio je veći u skupini koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg i saksagliptin u dozi od 5 mg plus metformin (38,0% [95% CI: 30,9; 45,1]) nego u skupini koja je primala placebo plus saksagliptin u dozi od 5 mg plus metformin (12,4% [95% CI: 7,0; 17,9]). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu. Prilagođen postotak ispitanika kojima je HbA_{1c} u 52. tjednu bio < 7,0% iznosio je 29,4% u skupini liječenoj dapagliflozinom i saksagliptinom plus metforminom te 12,6% u skupini koja je primala placebo i saksagliptin plus metformin. Prilagođena postotna razlika između liječenih skupina u 52. tjednu iznosila je 16,8%.

Udio bolesnika koji su postigli $HbA_{1c} < 7\%$ u 24. tjednu ispitivanja saksagliptina u dozi od 5 mg kao dodatka dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu bio je veći u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin (35,3% [95% CI: 28,2; 42,2]) nego u skupini koja je primala placebo plus dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin (23,1% [95% CI: 16,9; 29,3]). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu. Prilagođen postotak ispitanika kojima je HbA_{1c} u 52. tjednu bio $< 7,0\%$ iznosio je 29,3% u skupini liječenoj saksagliptinom i dapagliflozinom plus metforminom te 13,1% u skupini koja je primala placebo i dapagliflozin plus metformin. Prilagođena postotna razlika između liječenih skupina u 52. tjednu iznosila je 16,2%.

Istodobno liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg i dapagliflozinom u dozi od 10 mg kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih metforminom

Ukupno su 534 odrasla bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz primjenu samo metformina ($HbA_{1c} \geq 8\%$ i $\leq 12\%$) sudjelovala u ovom 24-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju superiornosti, u kojem se kombinacija saksagliptina u dozi od 5 mg i dapagliflozina u dozi od 10 mg istodobno dodanih metforminu uspoređivala sa saksagliptinom u dozi od 5 mg (inhibitor DPP-4) ili dapagliflozinom u dozi od 10 mg (inhibitor SGLT2) dodanima metforminu. Liječene skupine bile su proporcionalno dobro ujednačene s obzirom na demografske podatke, značajke bolesnika, značajke bolesti i anamnezu. Srednja vrijednost dobi iznosila je 53,8 godina, a 49,8% bolesnika bile su žene. Srednje trajanje šećerne bolesti tipa 2 pri uključivanju u ispitivanje iznosilo je 7,6 godina, srednja početna vrijednost HbA_{1c} iznosila je 8,94%, a bolesnici su prije probirnog posjeta uzimali stabilnu dozu metformina (1500 mg ili više na dan) tijekom najmanje 8 tjedana. Bolesnici su bili randomizirani u jednu od tri skupine za dvostruko slijepo liječenje te primali saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak metforminu, saksagliptin u dozi od 5 mg i placebo kao dodatak metforminu ili dapagliflozin u dozi od 10 mg i placebo kao dodatak metforminu.

Skupina koja je primala saksagliptin i dapagliflozin ostvarila je značajno veća sniženja HbA_{1c} u 24. tjednu nego skupina koja je primala saksagliptin i skupina koja je primala dapagliflozin (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3. HbA_{1c} u 24. tjednu aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja u kojem se kombinacija saksagliptina u dozi od 5 mg i dapagliflozina u dozi od 10 mg istodobno dodana

metforminu uspoređivala sa saksagliptinom u dozi od 5 mg ili dapagliflozinom u dozi od 10 mg dodanima metforminu

Parametar djelotvornosti	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
HbA_{1c} (%) u 24. tjednu*			
Početna vrijednost (srednja)	8,93	9,03	8,87
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost [‡]) (95% interval pouzdanosti od 95% [95% CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Razlika u odnosu na saksagliptin + metformin (prilagođena srednja vrijednost [‡]) (95% CI)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Razlika u odnosu na dapagliflozin + metformin (prilagođena srednja vrijednost [‡]) (95% CI)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM (engl. *longitudinal repeated measures*) = longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja na temelju vrijednosti zabilježenih prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije.

[†] Randomizirani i liječeni bolesnici.

[‡] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost.

[§] p-vrijednost < 0,0001.

[¶] p-vrijednost = 0,0166.

Većina bolesnika u tom ispitivanju imala je početnu vrijednost HbA_{1c} > 8% (vidjeti Tablicu 4). Kombinacija saksagliptina u dozi od 5 mg i dapagliflozina u dozi od 10 mg kao dodatak metforminu neprekidno je dovodila do većih sniženja HbA_{1c} (neovisno o početnoj vrijednosti HbA_{1c}) nego samo saksagliptin u dozi od 5 mg ili dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak metforminu. U zasebnoj unaprijed specificiranoj analizi podskupina srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} od početne vrijednosti općenito su bile veće kod bolesnika koji su imali više početne vrijednosti HbA_{1c}.

Tablica 4. Analiza HbA_{1c} u podskupinama prema početnoj vrijednosti HbA_{1c} među randomiziranim ispitanicima u 24. tjednu

Liječenje	Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti prema početnom HbA _{1c}		
	< 8,0%	≥ 8% i < 9,0%	≥ 9,0%
Saksagliptin + dapagliflozin + metformin Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)	-0,80 (n=37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27; -1,80)
Saksagliptin + metformin Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)	-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 Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)	-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 = broj ispitanika za koje nisu nedostajali podaci na početku ispitivanja i za koje je određena vrijednost u 24. tjednu.

Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7%

U 24. tjednu je vrijednost HbA_{1c} manju od 7% postiglo 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) bolesnika u skupini koja je primala kombinaciju saksagliptina u dozi od 5 mg i dapagliflozina u dozi od 10 mg, u usporedbi s 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) bolesnika u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) bolesnika u skupini koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg.

Liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg i dapagliflozinom u dozi od 10 mg u usporedbi s glimepiridom kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih metforminom

U 52-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama i 104-tjednim zaslijepljenim nastavkom uspoređivalo se liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg i dapagliflozinom u dozi od 10 mg plus metforminom jedanput na dan s glimepiridom (sulfonilureja), čija se doza postupno povećavala u rasponu od 1 do 6 mg, i placebom u kombinaciji s metforminom kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana (HbA_{1c} ≥ 7,5% i ≤ 10,5%) samo metforminom. Bolesnicima koji su primali glimepirid/placebo doza se tijekom 12 tjedana postupno povećavala od 1 mg na dan do doze kojom je ostvaren optimalan glikemijski učinak (glukoza u plazmi natašte < 6,1 mmol/l) ili najveće podnošljive doze. Nakon toga se doza glimepirida/placeba održavala stabilnom, osim smanjivanja radi sprječavanja hipoglikemije.

Prilagođena srednja vrijednost promjene početne vrijednosti HbA_{1c} u 52. tjednu iznosila je -1,35% u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin (N=218), u usporedbi s -0,98% u skupini koja je primala glimepirid plus metformin (N=212) (razlika: -0,37%; 95% CI [-0,57; -0,18], p < 0,001).

Liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg i dapagliflozinom u dozi od 10 mg u usporedbi s inzulinom glarginom kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih metforminom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje

U 24-tjednom randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama i 28-tjednim produžetkom uspoređivalo se peroralno liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg i dapagliflozinom u dozi od 10 mg plus metforminom, u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje, jedanput na dan sa supkutano primijenjenim inzulinom glarginom, čija se doza postupno

povećavala, plus metforminom, u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje, kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije ($HbA_{1c} \geq 8,0\%$ i $\leq 12,0\%$).

Prilagođena srednja vrijednost promjene početne vrijednosti HbA_{1c} u 24. tjednu iznosila je -1,67% u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje (N=319), što je bilo neinferiorno u odnosu na promjenu od -1,54% u skupini koja je primala inzulin glargin plus metformin u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje (N=312) (razlika: -0,13%; 95% CI [-0,30; 0,03]).

Tjelesna težina

Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana samo metforminom, uz kombiniranu terapiju saksagliptinom u dozi od 5 mg i dapagliflozinom u dozi od 10 mg zabilježena je značajna razlika u srednjoj vrijednosti promjene tjelesne težine u 52. tjednu u odnosu na glimepirid. Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne tjelesne težine iznosila je -3,11 kg (95% CI [-3,65; -2,57]) u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin te 0,95 kg (95% CI [0,38; 1,51]) u skupini liječenoj glimepiridom plus metforminom. Razlika u srednjoj vrijednosti promjene tjelesne težine između liječenih skupina u 52. tjednu iznosila je -4,06 kg (95% CI [-4,84; -3,28], $p < 0,001$).

Kod liječenja kombinacijom saksagliptina u dozi od 5 mg, dapagliflozina u dozi od 10 mg i metformina, uz sulfonilureju ili bez nje, zabilježena je značajna razlika u promjeni tjelesne težine u 24. tjednu u odnosu na liječenje inzulinom glarginom i metforminom, uz sulfonilureju ili bez nje. Srednja vrijednost promjene od početne tjelesne težine iznosila je -1,50 kg (95% CI [-1,89; -1,11]) u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg, dapagliflozin u dozi od 10 mg i metformin u odnosu na 2,14 kg (95% CI [1,75; 2,54]) u skupini liječenoj inzulinom glarginom plus metforminom. Razlika u srednjoj vrijednosti promjene tjelesne težine između liječenih skupina iznosila je -3,64 kg (95% CI [-4,20; -3,09], $p < 0,001$).

U ispitivanju istodobnog dodavanja saksagliptina i dapagliflozina, prilagođena srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početka ispitivanja do 24. tjedna (isključujući podatke prikupljene nakon primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije) iznosila je -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin te -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) u skupini koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin, dok u skupini liječenoj saksagliptinom u dozi od 5 mg plus metforminom nije došlo do promjene tjelesne težine (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Krvni tlak

Liječenje lijekom Qtrilmet je u ispitivanjima MB102129 i CV181168 uzrokovalo sniženje sistoličkog krvnog tlaka za -1,3 do -2,2 mmHg, a dijastoličkog za -0,5 do -1,2 mmHg u odnosu na početnu vrijednost, što je posljedica njegova blagog diuretičkog učinka. Skromni učinci na sniženje krvnog tlaka bili su postojani tijekom vremena, a u svim je liječenim skupinama sličan broj bolesnika imao sistolički krvni tlak < 130 mmHg ili dijastolički krvni tlak < 80 mmHg u 24. tjednu.

U ispitivanju u kojem se uspoređivala istodobna terapija saksagliptinom i dapagliflozinom s glimepiridom kod bolesnika nedovoljno dobro reguliranih samo metforminom, sniženje sistoličkog krvnog tlaka u 52. tjednu u skupini koja je primala saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin (-2,6 mmHg, 95% CI [-4,4; -0,8]) bilo je veće nego u skupini koja je primala glimepirid plus metformin (1,0 mmHg, 95% CI [-0,9; 2,9]). Razlika u srednjoj vrijednosti promjene sistoličkog krvnog tlaka između liječenih skupina iznosila je - 3,6 mmHg (95% CI [-6,3; -1,0], $p = 0,007$).

Kardiovaskularna sigurnost

Prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, kardiovaskularni (KV) događaji koji su neovisno ocijenjeni i potvrđeni kao KV događaji prijavljeni su kod 1,0% ispitanika u skupini liječenoj

saksagliptinom plus dapagliflozinom plus metforminom, 0,6% ispitanika u skupini liječenoj saksagliptinom plus metforminom te 0,9% ispitanika u skupini liječenoj dapagliflozinom plus metforminom.

Metformin

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđeni su dugoročni povoljni učinci intenzivne regulacije glikemije kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Analiza rezultata kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjele regulacije glikemije samo dijetom pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane sa šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja na 1000 bolesnik-godina) u odnosu na bolesnike kod kojih se glikemija regulirala samo dijetom (43,3 događaja na 1000 bolesnik-godina; $p = 0,0023$) i u odnosu na objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 bolesnik-godina, $p = 0,0034$)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo kakve smrtnosti povezane sa šećernom bolešću: metformin: 7,5 događaja na 1000 bolesnik-godina; samo dijeta: 12,7 događaja na 1000 bolesnik-godina, $p = 0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: 13,5 događaja na 1000 bolesnik-godina uz metformin naspram 20,6 događaja na 1000 bolesnik-godina uz regulaciju samo dijetom ($p = 0,011$), odnosno 18,9 događaja na 1000 bolesnik-godina za objedinjene skupine liječene sulfonilurejom ili inzulinom u monoterapiji ($p = 0,021$)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin: 11 događaja na 1000 bolesnik-godina; samo dijeta: 18 događaja na 1000 bolesnik-godina ($p = 0,01$)

Ocjena vaskularnih ishoda uz primjenu saksagliptina kod bolesnika sa šećernom bolešću – tromboliza kod infarkta miokarda (ispitivanje SAVOR)

SAVOR je bilo ispitivanje kardiovaskularnih (KV) ishoda provedeno kod 16 492 bolesnika s vrijednostima $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ i $< 12\%$ (12 959 bolesnika s potvrđenom KV bolešću; 3533 bolesnika koji su samo imali višestruke faktora rizika), koji su bili randomizirani za primanje saksagliptina ($n=8280$) ili placebo ($n=8212$) kao dodatka standardnom liječenju za povišene vrijednosti HbA_{1c} i KV faktore rizika na određenom području. Ispitivana populacija uključivala je osobe u dobi od ≥ 65 godina ($n=8561$) i ≥ 75 godina ($n=2330$) s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom ($n=13 916$), kao i one s umjerenim ($n=2240$) ili teškim ($n=336$) oštećenjem bubrežne funkcije.

Primarna mjera ishoda za sigurnost (neinferiornost) i djelotvornost (superiornost) bila je objedinjena mjera ishoda koju je činilo vrijeme do prve pojave bilo kojeg od sljedećih velikih KV štetnih događaja (engl. *major adverse CV events*, MACE): smrti zbog KV uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili ishemijskog moždanog udara bez smrtnog ishoda.

Nakon srednjeg razdoblja praćenja u trajanju od 2 godine, ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda za sigurnost, dokazujući da saksagliptin kao dodatak trenutnoj osnovnoj terapiji ne povećava kardiovaskularni rizik kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u usporedbi s placebo.

Nije primijećena korist s obzirom na pojavu MACE događaja ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Stopa jedne sastavnice sekundarne objedinjene mjere ishoda – hospitalizacije zbog zatajenja srca – bila je veća u skupini liječenoj saksagliptinom (3,5%) nego u onoj koja je primala placebo (2,8%), uz nominalnu statističku značajnost u korist placebo [HR=1,27; (95% CI: 1,07; 1,51); $P=0,007$]. Nisu se mogli definitivno odrediti klinički značajni faktori koji bi bili pretkazatelj povećanog relativnog rizika kod liječenja saksagliptinom. Ispitanike s povećanim rizikom od hospitalizacije zbog zatajenja srca, neovisno o dodijeljenom liječenju, bilo je moguće prepoznati prema poznatim faktorima rizika za zatajenje srca, poput zatajenja srca u anamnezi ili oštećenja bubrežne funkcije na početku ispitivanja. Međutim, kod bolesnika s početnom anamnezom zatajenja srca ili oštećenja bubrežne funkcije koji su primali saksagliptin nije postojao povećan rizik u odnosu na placebo s obzirom na primarnu ili sekundarnu objedinjenu mjeru ishoda ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Stopa drugog sekundarnog ishoda, smrti zbog bilo kojeg uzroka, iznosila je 5,1% u skupini liječenoj saksagliptinom i 4,6% u skupini koja je primala placebo. Broj slučajeva smrti zbog KV uzroka bio je podjednak u obje liječene skupine. Zabilježena je brojčana neujednačenost u smrtnim ishodima zbog nekardiovaskularnih uzroka, kojih je bilo više u skupini liječenoj saksagliptinom (1,8%) nego u skupini koja je primala placebo (1,4%) (HR = 1,27 [95% CI: 1,00; 1,62]; P = 0,051).

Dapagliflozin

Provedena je meta-analiza kardiovaskularnih događaja u kliničkom programu. U kliničkom je programu na početku liječenja 34,4% ispitanika u anamnezi imalo kardiovaskularnu bolest (osim hipertenzije), dok je njih 67,9% imalo hipertenziju. Omjer hazarda kod usporedbe dapagliflozina i usporednog lijeka bio je 0,79 (95% CI: 0,58; 1,07), što ukazuje na činjenicu da se u toj analizi dapagliflozin ne povezuje s povećanjem kardiovaskularnog rizika kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kod smrti zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkta miokarda i moždanog udara primijećen je omjer hazarda od 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Otrilmet u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Potvrđena je bioekvivalencija Qtrilmet tableta i njezinih pojedinačnih sastavnica (metformina s prilagođenim oslobađanjem, saksagliptina i dapagliflozina) kod zdravih ispitanika nakon primjene poslije obroka.

Apsorpcija

Metformin: Nakon jedne peroralne doze metformin tableta s produljenim oslobađanjem C_{max} se postiže nakon medijana od 7 sati, uz raspon od 4 do 8 sati. Opseg apsorpcije metformina (mjereno AUC-om) nakon primjene tablete metformina s produljenim oslobađanjem povećao se za približno 50% kod primjene uz hranu. Hrana nije utjecala na C_{max} i T_{max} metformina.

Saksagliptin: Saksagliptin se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene natašte, pri čemu su maksimalne koncentracije saksagliptina u plazmi (C_{max}) postignute za 2 sata, a njegova glavni metaboliti za 4 sata (T_{max}). Vrijednosti C_{max} i AUC-a saksagliptina i njegova glavni metaboliti povećavale su se sukladno povećanju doze saksagliptina, a ta proporcionalnost dozi bila je primijećena za doze do 400 mg. Nakon primjene jedne peroralne doze od 5 mg zdravim ispitanicima, srednja vrijednost AUC-a saksagliptina u plazmi iznosila je 78 ng h/ml, a njegova glavni metaboliti 214 ng h/ml. Odgovarajuće plazmatske vrijednosti C_{max} iznosile su 24 ng/ml za saksagliptin i 47 ng/ml za njegov glavni metabolit. Intraindividualni koeficijenti varijacije za C_{max} i AUC saksagliptina bili su manji od 12%.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbirao. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) obično su dosegnute unutar 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijska srednja vrijednost C_{max} i AUC_τ dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosila je 158 ng/ml odnosno 628 ng h/ml. Apsolutna bioraspoloživost dapagliflozina nakon peroralne primjene doze od 10 mg iznosi 78%. Hrana ima relativno skroman učinak na farmakokinetiku dapagliflozina kod zdravih ispitanika. Primjena lijeka uz obrok s visokim udjelom masnoća snizila je C_{max} dapagliflozina za do 50% i produljila T_{max} za približno 1 sat, ali nije utjecala na AUC u usporedbi s primjenom natašte. Te se primjene ne smatraju klinički značajnima.

Distribucija

Metformin: Vezivanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi niža je nego u plazmi, a postiže se gotovo istodobno. Eritrociti su vrlo

vjerojatno sekundarni prostor raspodjele. Srednji volumen distribucije (V_d) kretao se između 63 l i 276 l.

Saksagliptin: Vezanje saksagliptina i njegova glavnog metabolita za proteine u ljudskom serumu *in vitro* je zanemarivo. Stoga se ne očekuje da bi promjene razine proteina u krvi kod različitih bolesti (primjerice oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije) mogle promijeniti dispoziciju saksagliptina. Volumen distribucije saksagliptina iznosio je 205 l.

Dapagliflozin: Približno 91% dapagliflozina veže se za proteine. Vezanje za proteine nije se izmijenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije). Srednja vrijednost volumena distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 118 l.

Biotransformacija

Metformin: Metformin se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Kod ljudi nisu pronađeni njegovi metaboliti.

Saksagliptin: Biotransformacija saksagliptina prvenstveno se odvija putem izoenzima 3A4/5 citokroma P450 (CYP3A4/5). Glavni aktivni metabolit saksagliptina, 5-OH-saksagliptin, također je selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4, čija je potentnost dvostruko manja od one saksagliptina.

U ispitivanjima *in vitro* saksagliptin i njegov glavni metabolit nisu inhibirali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 niti su inducirali CYP1A2, 2B6, 2C9 i 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid i drugi metaboliti ne pridonose snižavanju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrezima. Metabolizam posredovan CYP izoenzimima sporedan je put klirensa kod ljudi.

U ispitivanjima *in vitro* dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 niti je inducirao CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Stoga se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Eliminacija

Metformin: Bubrežni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što ukazuje na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze privedni terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 6,5 sati.

Saksagliptin: Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) saksagliptina u plazmi iznosi 2,5 sati, a njegova glavnog metabolita 3,1 sat, dok je srednja vrijednost $t_{1/2}$ za inhibiciju DPP-4 u plazmi iznosila 26,9 sati. Saksagliptin se eliminira i putem bubrega i putem jetre. Nakon jednokratne doze ^{14}C -saksagliptina od 50 mg, 24% doze izlučilo se mokraćom u obliku saksagliptina, 36% u obliku njegova aktivnog metabolita, a 75% kao ukupna radioaktivnosti. Prosječan bubrežni klirens saksagliptina (~230 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (~120 ml/min), što ukazuje na određen stupanj aktivnog izlučivanja putem bubrega.

Dapagliflozin: Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg kod zdravih ispitanika, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi iznosila je 12,9 sati. Srednja vrijednost ukupnog sistemskog klirensa dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosila je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju mokraćom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u nepromijenjenom obliku.

Linearnost

Metformin: U stanju dinamičke ravnoteže, AUC i C_{\max} metformina s produljenim oslobađanjem manje su nego proporcionalni dozi kod primjene doza unutar raspona od 500 do 2000 mg jedanput na dan.

Saksagliptin: C_{\max} i AUC saksagliptina i njegova glavnog metabolita povećavali su se proporcionalno dozi saksagliptina. Nije opažena značajnija kumulacija saksagliptina i njegova glavnog metabolita kod ponovljenog doziranja jedanput na dan pri bilo kojoj razini doze. Nije primijećeno da klirens saksagliptina i njegova glavnog metabolita ovise o dozi i vremenu tijekom 14 dana primjene saksagliptina jedanput na dan u rasponu doza od 2,5 mg do 400 mg.

Dapagliflozin: Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 mg do 500 mg, dok se njegova farmakokinetika nije mijenjala s vremenom nakon ponavljane svakodnevne primjene tijekom najdulje 24 tjedna.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Metformin: Dostupni su oskudni podaci za ispitanike s umjerenom insuficijencijom bubrega, pa se ne može dati pouzdana procjena sistemske izloženosti metforminu u toj podskupini u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, poluvijek metformina u plazmi i krvi je produljen, a bubrežni klirens smanjen, što dovodi do povišenih vrijednosti metformina u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Saksagliptin: Nakon jednokratne doze saksagliptina primijenjene ispitanicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti) kategoriziranih na temelju klirensa kreatinina, srednje vrijednosti AUC-a saksagliptina bile su za 1,2 (blago oštećenje) te i do za 2,1 (umjereni oštećenje) odnosno za 4,5 (teško oštećenje) puta veće od vrijednosti AUC-a kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Vrijednosti AUC-a 5-OH-saksagliptina također su bile povećane. Stupanj oštećenja bubrežne funkcije nije utjecao na C_{\max} saksagliptina ni njegova glavnog metabolita.

Dapagliflozin: U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tijekom 7 dana) kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) srednja vrijednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji, pa se tako kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Metforminklorid: Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja metformina kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Saksagliptin: Izloženost saksagliptinu kod ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) bila je za 1,1 put veća od izloženosti saksagliptinu kod zdravih ispitanika, kod ispitanika s umjerenim oštećenjem (Child-Pugh stadij B) za 1,4 puta, a kod ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) za 1,8 puta, dok je izloženost BMS-510849 (metabolitu saksagliptina) bila 22%, 7% odnosno 33% manja od one kod zdravih ispitanika.

Dapagliflozin: Kod ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadiji A i B) srednja vrijednost C_{\max} dapagliflozina bila je do 12% veća, a vrijednost AUC-a do 36% veća nego kod odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Te se razlike nisu smatrale klinički značajnima. Kod ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) srednja vrijednost C_{\max} dapagliflozina bila je 40% veća, a AUC-a 67% veća nego kod odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

Starije osobe

Metforminklorid: Ograničeni podaci iz kontroliranih farmakokinetičkih ispitivanja metformina kod zdravih starijih ispitanika ukazuju na smanjen ukupan klirens metformina iz plazme, produljen poluvijek i povećan C_{\max} u odnosu na mlade ispitanike. Prema tim se podacima čini da je promjena farmakokinetike metformina s porastom dobi prvenstveno posljedica promjene bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Saksagliptin: Kod starijih je bolesnika (65 – 80 godina) AUC saksagliptina bio približno 60% veći nego kod mlađih bolesnika (18 – 40 godina). To se ne smatra klinički značajnim.

Dapagliflozin: Ne dolazi do klinički značajnog povećanja izloženosti temeljenog isključivo na dobi kod ispitanika u dobi do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost kao posljedica smanjene bubrežne funkcije zbog starije dobi. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o izloženosti kod bolesnika starijih od 70 godina.

Spol

Metforminklorid: U analizi prema spolu (muškarci = 19, žene = 16), farmakokinetički parametri metformina nisu se značajno razlikovali između zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Slično tome, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 antihyperglikemijski učinak metformina bio je usporediv kod muškaraca i žena.

Saksagliptin: Sistemska izloženost saksagliptinu bila je približno 25% veća kod žena. Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici saksagliptina između muškaraca i žena.

Dapagliflozin: Procijenjeno je da je srednja vrijednost AUC_{ss} dapagliflozina kod žena približno 22% veća nego kod muškaraca.

Rasa

Metforminklorid: Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih parametara metformina prema rasi.

Saksagliptin: Rasa nije utvrđena kao statistički značajna kovarijanta za prividni klirens saksagliptina i njegova metabolita.

Dapagliflozin: Nije bilo klinički značajnih razlika u sistemske izloženosti između bijelaca, crnaca i Azijaca.

Tjelesna težina

Saksagliptin: Tjelesna težina imala je malen učinak na izloženost saksagliptinu, koji nije bio klinički značajan. Žene su imale približno 25% veće vrijednosti sistemske izloženosti saksagliptinu, ali se ta razlika ne smatra klinički značajnom.

Dapagliflozin: Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga kod bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a kod bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja provedena za metformin, saksagliptin ili dapagliflozin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti ili kancerogenosti.

Saksagliptin: Saksagliptin je izazvao reverzibilne kožne lezije (kraste, ulceracije i nekrozu) na ekstremitetima makaki majmuna (repu, prstima, skrotumu i/ili nosu). Razina izloženosti pri kojoj nije primijećen učinak (engl. *no observed effect level*, NOEL) za lezije odgovara jednostrukoj vrijednosti izloženosti saksagliptinu i dvostrukoj vrijednosti izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze za ljude od 5 mg na dan. Klinički značaj kožnih lezija nije poznat i one nisu primijećene kod ljudi.

Kod svih su ispitanih vrsta prijavljeni događaji u imunskom sustavu, kao što su minimalna, neprogresivna, limfoidna hiperplazija u slezeni, limfnim čvorovima i koštanoj srži, bez štetnih posljedica, pri razinama izloženosti koje su bile najmanje 7 puta veće od onih koje se postižu kod ljudi nakon primjene preporučene doze.

Saksagliptin je izazvao gastrointestinalnu toksičnost kod pasa, uključujući krvav/sluzav feces i enteropatiju, kada se primjenjivao u većim dozama, pri kojima je NOEL bio jednak četverstrukoj vrijednosti izloženosti saksagliptinu odnosno dvostrukoj glavnom metabolitu koja se postiže kod ljudi nakon primjene preporučene doze. Učinak na tjelesnu težinu mladunčadi bio je primjetan do 92. dana nakon okota kod ženki te do 120. dana nakon okota kod mužjaka.

Nisu provedena neklinička ispitivanja kombinacije metformin/saksagliptin/dapagliflozin.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Metformin: Ispitivanja metformina na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na skotnost, razvoj zametka ili ploda, okot ni postnatalni razvoj.

Saksagliptin: Saksagliptin utječe na plodnost mužjaka i ženki štakora kada se primjenjuje u visokim dozama koje izazivaju vidljive znakove toksičnosti. Saksagliptin nije bio teratogen ni u jednoj dozi ispitivanoj kod štakora ili kunića. Kod štakora su velike doze saksagliptina smanjile okoštavanje (zakašnjeli razvoj) zdjeličnih kostiju ploda i tjelesnu težinu ploda (kad je bila prisutna toksičnost za majku), uz NOEL koji je bio 303 puta veći od izloženosti saksagliptinu i 30 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze kod ljudi. Kod kunića su učinci saksagliptina bili ograničeni na manje skeletalne varijacije primijećene samo pri dozama toksičnima za majku (NOEL 158 puta veći od izloženosti saksagliptinu i 224 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze kod ljudi). U ispitivanjima utjecaja na prenatalni i postnatalni razvoj štakora, saksagliptin je uzrokovao smanjenje tjelesne težine mladunaca pri dozama toksičnima za majku, uz NOEL koji je bio 488 puta veći od izloženosti saksagliptinu, odnosno 45 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze kod ljudi. Učinak na tjelesnu težinu mladunčadi bio je primjetan do 92. dana nakon okota kod ženki te do 120. dana nakon okota kod mužjaka.

Dapagliflozin: Izravna primjena dapagliflozina kod mladih štakora koji su nedavno prestali sisati te neizravno izlaganje u kasnom stadiju graviditeta (koji odgovara drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega kod ljudi) i tijekom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula kod potomstva.

Kad se dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti primjenjivao izravno mladim štakorima od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula (uz povećanja težine bubrega povezana s dozom i makroskopsko povećanje bubrega); izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je ≥ 15 puta veća od izloženosti koja se postiže nakon primjene maksimalne preporučene doze kod ljudi. Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno

kod mladih životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od približno mjesec dana.

Ženke štakora primale su dapagliflozin od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, a mladunčad je bila neizravno izložena lijeku *in utero* i tijekom laktacije. Primijećena je povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice kod odraslog potomstva ženki kojima se davao dapagliflozin, ali samo kod najveće ispitivane doze (izloženost dapagliflozinu kod majke bila je 1415 puta veća, a kod mladunčadi 137 puta veća od izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza ≥ 15 mg/kg/dan (izloženost kod mladunčadi ≥ 29 puta veća od izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najveće ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. NOEL za razvojnu toksičnost povezan je sa sistemskom izloženošću majke, koja je približno 19 puta veća od izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze.

U dodatnim ispitivanjima embriofetalnog razvoja kod kunića, nijedna ispitivana doza dapagliflozina nije uzrokovala ni toksičnost za majku ni razvojnu toksičnost; najveća ispitivana doza odgovarala je sa sistemskoj izloženosti približno 1191 puta većoj od one koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze. Kod štakora dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženosti do 1441 puta većoj od one koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij (E466)
krospovidon (E1202)
hipromeloza (E464)
laktoza
magnezijev stearat (E470b)
celuloza, mikrokristalična (E460i)
silicijev dioksid, zubni (E551)

Film ovojnica

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

makrogol (E1521)
poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

makrogol (E1521)
poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PCTFE/Al blister

Rok valjanosti: 2 godine

PA/Al/PVC/Al blister

Rok valjanosti: 30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

PVC/PCTFE/Al blister

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

PA/Al/PVC/Al blister

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/Al blister

Veličina pakiranja: 14, 28, 56 i 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem u kalendarskim blisterima.
Veličina pakiranja: 14, 28, 56, 60 i 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem u blisterima.

PA/Al/PVC/Al blister

Veličina pakiranja: 14, 28, 56, 60 i 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem u blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

PVC/PCTFE/Al blister

EU/1/19/1401/001 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/002 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/003 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/004 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/005 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/006 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/007 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/008 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/009 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)

PA/Al/PVC/Al blister

EU/1/19/1401/010 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/011 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/012 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/013 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/014 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

PVC/PCTFE/Al blister

EU/1/19/1401/015 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/016 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/017 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/018 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/019 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/020 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/021 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/022 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/023 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)

PA/Al/PVC/Al blister

EU/1/19/1401/024 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/025 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/026 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/027 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/028 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenog 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 850 mg metforminklorida, 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete s prilagođenim oslobađanjem

14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
196 tableta s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

PVC/PCTFE/Al blister:

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PVC/PCTFE/Al blister:

EU/1/19/1401/001 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/002 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/003 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/004 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/005 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/006 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/007 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/008 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/009 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)

PA/Al/PVC/Al blister:

EU/1/19/1401/010 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/011 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/012 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/013 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/014 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON UTO SRI ČET PET SUB NED

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 1000 mg metforminklorida, 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete s prilagođenim oslobađanjem

14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
196 tableta s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

PVC/PCTFE/Al blister:

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PVC/PCTFE/Al blister:

EU/1/19/1401/015 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/016 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/017 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/018 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/019 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/020 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/021 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/022 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)
EU/1/19/1401/023 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem (kalendarski blister)

PA/Al/PVC/Al blister:

EU/1/19/1401/024 14 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/025 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/026 56 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/027 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/19/1401/028 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete
metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON UTO SRI ČET PET SUB NED

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem **Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem** metforminklorid/saksagliptin/dapagliflozin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Qtrilmet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Qtrilmet
3. Kako uzimati Qtrilmet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Qtrilmet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Qtrilmet i za što se koristi

Qtrilmet sadrži djelatne tvari metformin, saksagliptin i dapagliflozin. Sve one pripadaju skupini lijekova koji se zovu 'oralni antidiabetici'. Ovaj se lijek uzima kroz usta za liječenje šećerne bolesti, a svaka od djelatnih tvari pritom djeluje na drugačiji način.

Ovaj se lijek uzima za liječenje jedne vrste šećerne bolesti koja se zove 'šećerna bolest tipa 2'. Ako imate šećernu bolest tipa 2, gušterača Vam ne proizvodi dovoljno inzulina ili tijelo ne može pravilno iskoristiti inzulin koji proizvodi. To dovodi do visoke razine šećera (glukoze) u krvi. Tri djelatne tvari u lijeku Qtrilmet smanjuju količinu šećera u krvi tako što dovode do unosa šećera u stanice ili njegova izlučivanja iz tijela kroz mokraću.

Qtrilmet se daje samo odraslim osobama u dobi od 18 ili više godina. Koristi se ako se šećerna bolest ne može dovoljno dobro kontrolirati drugim oralnim lijekovima za šećernu bolest, zajedno s dijetom i tjelovježbom. Može se uzimati sam ili u kombinaciji s jednom drugom vrstom lijeka za šećernu bolest, koji se zove sulfonilureja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Qtrilmet

Nemojte uzimati Qtrilmet

- ako ste alergični na metformin, saksagliptin, dapagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na neke druge lijekove koji se koriste za kontrolu šećera u krvi, uključujući:
 - o 'gliptine' (ili inhibitore DPP-4) – kao što su alogliptin, linagliptin i sitagliptin
 - o 'gliflozine' (ili inhibitore SGLT2) – kao što su kanagliflozin i empagliflozin
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz:
 - o tešku hiperglikemiju (vrlo visoku razinu glukoze u krvi)
 - o mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine
 - o laktacidozu (pogledajte odlomak 'Rizik od laktacidoze' u nastavku)

- ketoacidozu, kod koje dolazi do nakupljanja tvari koje se zovu 'ketonska tijela' u krvi i koja može dovesti do dijabetičke pretkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, brzo i duboko disanje, pospanost ili neobičan voćni miris daha.
- ako ste ikada bili u dijabetičkoj komi
- ako imate značajno smanjenu funkciju bubrega
- ako imate tešku infekciju
- ako ste izgubili puno vode iz tijela (dehidracija) – zbog dugotrajnog ili teškog proljeva ili povraćanja nekoliko puta zaredom (pogledajte odlomak 'Upozorenja i mjere opreza' u nastavku)
- ako ste nedavno imali srčani udar, patite od zatajenja srca, imate ozbiljnih tegoba s cirkulacijom ili poteškoće s disanjem
- ako imate jetrenih tegoba
- ako pijete velike količine alkohola, bilo svakodnevno ili samo povremeno (pogledajte dio 'Qtrilmet s alkoholom')

Nemojte uzimati Qtrilmet ako se bilo što od prethodno navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što uzmete Qtrilmet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Qtrilmet i tijekom liječenja:

- ako se kod Vas jave povraćanje, bol u trbuhu (abdomenu), mišićni grčevi, opće loše osjećanje praćeno izraženim umorom, otežano disanje, snižena tjelesna temperatura ili usporeni otkucaji srca. To mogu biti simptomi vrlo rijetke, ali vrlo ozbiljne nuspojave koja se zove **laktacidoza** i koja se može javiti kod liječenja lijekom Qtrilmet, osobito ako Vam bubrezi ne rade pravilno. Rizik od laktacidoze povećan je i kod nekontrolirane šećerne bolesti, ozbiljnih infekcija, dugotrajnog gladovanja ili unosa alkohola, dehidracije (više informacija možete pronaći u nastavku), jetrenih tegoba i medicinskih stanja kod kojih je u jednom dijelu tijela smanjena opskrba kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest). **Prestanite uzimati Qtrilmet i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako se kod Vas pojave simptomi laktacidoze**, jer je to stanje hitan medicinski slučaj koji može dovesti do kome.
- ako primijetite nagli gubitak tjelesne težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, sladak miris daha, sladak ili metalan okus u ustima ili promijenjen miris mokraće ili znoja. To mogu biti simptomi još jednog rijetkog, ali vrlo ozbiljnog i ponekad po život opasnog stanja koje se zove **dijabetička ketoacidoza**. Kod toga su stanja prisutne povišene razine tvari koje se zovu 'ketonska tijela' u mokraći ili krvi, što se može vidjeti u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod dugotrajnog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnih smanjenja doze inzulina ili velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti (koji povećavaju potrebu za inzulinom). **Prestanite uzimati Qtrilmet i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako se kod Vas pojave neki od simptoma dijabetičke ketoacidoze, jer je to stanje hitan medicinski slučaj.**
- ako izgubite veliku količinu tjelesnih tekućina, primjerice kod teškog povraćanja, proljeva, vrućice, mučnine, pojačanog znojenja pri izloženosti visokim temperaturama, ili ako ne možete jesti ili piti. **Nakratko prestanite uzimati Qtrilmet ako imate bilo koje stanje koje dovodi do dehidracije** i razgovarajte sa svojim liječnikom o tome što trebate učiniti i kada trebate ponovno početi uzimati Qtrilmet.
- ako imate 'šećernu bolest tipa 1', jer se Qtrilmet ne smije koristiti za liječenje te bolesti
- ako imate ili ste ikad imali bolest gušterače
- ako imate smanjenu bubrežnu funkciju ili jetrene tegobe
- ako je sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija (imunost) smanjena, primjerice zbog bolesti poput AIDS-a ili lijekova koje uzimate nakon presađivanja organa
- ako ste ikada imali ozbiljnu reakciju preosjetljivosti (alergijsku reakciju) ili su Vam liječnici rekli da ste možda imali takvu reakciju
- ako imate ili ste imali ozbiljnu srčanu bolest
- ako imate faktore rizika za razvoj zatajenja srca, poput bubrežnih tegoba. Liječnik će Vas upozoriti na znakove i simptome zatajenja srca. Simptomi mogu uključivati nedostatak zraka,

brz porast tjelesne težine i oticanje gležnjeva ili stopala (edem stopala).

Pripazite na te simptome i odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se oni pojave.

- ako imate ili ste imali nizak krvni tlak (hipotenziju)
- ako imate vrlo visoke razine šećera u krvi, koje mogu dovesti do dehidracije (prekomjernog gubitka tekućine iz tijela). Mogući znakovi dehidracije navedeni su u dijelu 4.
Recite svom liječniku prije nego počnete uzimati Qtrilmet ako imate bilo koji od tih znakova.
- ako često imate infekcije mokraćnih putova ili imate ozbiljnu infekciju mokraćnih putova, uključujući urosepsu ili pijelonefritis, koje mogu uzrokovati vrućicu, zimicu, osjećaj žarenja kod mokrenja, krv u mokraći i bol u leđima ili slabinama.
Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se kod Vas pojavi bilo koji od tih simptoma.
- ako osjećate jaku bol u zglobovima
- ako uzimate pioglitazon za snižavanje razine šećera u krvi, jer se u tom slučaju primjena lijeka Qtrilmet ne preporučuje
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova: glukokortikoide, beta-2 agoniste, diuretike, karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin i rifampicin, jer ti lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Qtrilmet (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Qtrilmet“)
- ako imate 75 ili više godina
- ako krvni nalazi pokazuju da Vam je broj crvenih krvnih stanica u krvi previsok

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Qtrilmet.

Kirurški zahvati i operacije

Ako se trebate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati Qtrilmet tijekom i još neko vrijeme nakon operacije. Liječnik će Vam reći kada trebate prestati uzimati Qtrilmet i kada ga možete ponovno početi primjenjivati.

Problemi s kožom i stopalima kod šećerne bolesti

Oštećenja kože, poput ranica ili vrijedova, česta su komplikacija šećerne bolesti. Osip se može javiti i kod primjene saksagliptina i kod primjene dapagliflozina (pogledajte dio 4.). Pridržavajte se preporuka za njegu kože koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra. Obratite se svom liječniku ako uočite mjehuriće na koži, jer to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Qtrilmet.

Važno je da redovito provjeravate svoja stopala i da se pridržavate savjeta o njezi stopala koje Vam da Vaš zdravstveni radnik.

Odmah se obratite svom liječniku ako se kod Vas pojavi kombinacija simptoma boli, osjetljivosti na dodir, crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa, uz vrućicu ili opće loše osjećanje. Ti bi simptomi mogli biti znak rijetke, ali ozbiljne ili čak po život opasne infekcije, koja se zove nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena i koja uništava potkožno tkivo. Fournierova gangrena mora se odmah liječiti.

Bubrežna funkcija

Prije početka liječenja i tijekom uzimanja ovog lijeka trebate obavljati krvne pretrage kojima se provjerava rad bubrega. Liječnik će Vam kontrolirati rad bubrega najmanje jednom godišnje, a možda i češće ako ste starija osoba ili ako Vam se pogoršava bubrežna funkcija.

Pretrage mokraće

Zbog načina na koji Qtrilmet djeluje, nalazi pretraga mokraće bit će pozitivni na šećer dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Qtrilmet ne preporučuje se kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao kod tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Qtrilmet

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da razgovarate sa svojim liječnikom prije nego što uzmete Qtrilmet ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, uključujući ACE inhibitore (kao što su enalapril ili ramipril) i antagoniste receptora angiotenzina II (kao što su losartan ili kandesartan)
- inzulin, sulfonilureje (poput glimepirida) ili pioglitazon, za snižavanje razine šećera u krvi
- lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće i snižuju krvni tlak (diuretici). Liječnik će možda zatražiti da prestanete uzimati Qtrilmet. Mogući znakovi prekomjernog gubitka tekućine iz tijela navedeni su u dijelu 4.
- lijekove koji mogu promijeniti količinu metformina u krvi, osobito ako imate smanjenu funkciju bubrega (kao što su verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib ili olaparib)
- ako uzimate lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari:
 - o beta-2 agoniste – koriste se za liječenje astme
 - o karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin – koriste se za sprječavanje napadaja (epileptičkih napadaja) ili nekih vrsta dugotrajne boli
 - o cimetidin – koristi se za liječenje želučanih tegoba
 - o kortikosteroide, kao što je deksametazon – koriste se za liječenje upala kod bolesti poput astme i artritisa
 - o diltiazem – koristi se za liječenje angine (boli u prsnom košu) i snižavanje krvnog tlaka
 - o ketokonazol u obliku tableta – koristi se za liječenje Cushingova sindroma (kod kojega tijelo proizvodi previše kortizola)
 - o rifampicin – antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija poput tuberkuloze
 - o nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove) kao što su ibuprofen i celekoksib ('COX-2 inhibitor') – koriste se za liječenje boli i upale

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego uzmete Qtrilmet.

Ako trebate primiti injekciju kojom se u krvotok ubrizgava kontrastno sredstvo koje sadrži jod, primjerice za potrebe rendgenskog snimanja ili oslikavanja, morate prestati uzimati Qtrilmet prije ili u vrijeme primjene injekcije. Vaš će liječnik odlučiti kada morate prekinuti liječenje lijekom Qtrilmet i kada ga možete ponovno početi uzimati.

Qtrilmet s alkoholom

Izbjegavajte prekomjeren unos alkohola tijekom liječenja lijekom Qtrilmet jer to može povećati rizik od laktacidoze (pogledajte odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' i 'Nemojte uzimati Qtrilmet').

Trudnoća i dojenje

Qtrilmet se ne preporučuje tijekom trudnoće, pa će Vaš liječnik zatražiti da ga prestanete uzimati ako zatrudnite ili planirate imati dijete. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu kontrole razine šećera u krvi tijekom trudnoće.

Ne smijete uzimati Qtrilmet ako dojite ili planirate dojiti. Metformin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato izlučuju li se saksagliptin i dapagliflozin u majčino mlijeko. Prije nego što uzmete ovaj lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite dojiti ili ako već dojite svoje dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Qtrilmet utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa strojevima. Međutim, ako tijekom liječenja lijekom Qtrilmet osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima niti raditi sa strojevima. Isto tako, može biti opasno upravljati vozilima ili raditi sa strojevima ako Vam razine šećera u krvi padnu prenisko (hipoglikemija), što može uzrokovati drhtanje, znojenje, ubrzano kucanje srca, promjene vida, glavobolju i smetenost.

Qtrilmet sadrži laktozu

Qtrilmet sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Qtrilmet

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu lijeka Qtrilmet na temelju razine šećera u krvi i lijekova za šećernu bolest koje ste dosad uzimali. Preporučena doza su dvije tablete jedanput na dan.

Najveća preporučena dnevna doza lijeka Qtrilmet je 2000 mg metformina, 5 mg saksagliptina i 10 mg dapagliflozina.

Prelazak na Qtrilmet

Ako već uzimate metformin, saksagliptin i dapagliflozin kao zasebne tablete ili tabletu koja sadrži saksagliptin i dapagliflozin zajedno s metforminom, liječnik će možda zatražiti da prijedete na ovaj lijek kako biste uzimali sve sastavnice u istoj tableti. Da biste izbjegli predoziranje, nemojte uz Qtrilmet nastaviti uzimati i zasebne tablete tih lijekova.

Uzimanje lijeka

- Tablete progutajte cijele, s pola čaše vode.
- Uzmite tablete s hranom. Na taj se način smanjuje rizik od želučanih nuspojava.
- Uzmite tablete svaki dan u približno isto vrijeme.

U stolici ćete možda vidjeti ostatke ovojnice tablete. To je normalna pojava, a radi se o dijelovima tablete koji preostanu nakon što se iz nje otpusti sav lijek.

Liječnik će Vam možda propisati i druge lijekove za snižavanje razine šećera u krvi. Zapamtite da ih morate uzimati u skladu s uputama liječnika. Tako ćete ostvariti najbolje rezultate za svoje zdravlje.

Dijeta i tjelovježba

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom, morate se pridržavati liječnikovih savjeta o prehrani (dijeti) i tjelovježbi, čak i dok uzimate ovaj lijek. Naročito je važno da se, ako ste na dijeti kojom se omogućuje kontrola tjelesne težine kod bolesnika sa šećernom bolešću, nastavite pridržavati te dijetu dok uzimate Qtrilmet.

Ako uzmete više lijeka Qtrilmet nego što ste trebali

Ako uzmete više Qtrilmet tableta nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Predoziranje velikom dozom može dovesti do laktacidoze (pogledajte dijelove 2. i 4.)

Ako ste zaboravili uzeti Qtrilmet

Što trebate učiniti ako ste zaboravili uzeti Qtrilmet na vrijeme.

- Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene dnevne doze, uzmite dozu lijeka Qtrilmet čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 12 sati od propuštene doze, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Qtrilmet da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Qtrilmet

Nemojte prestati uzimati Qtrilmet ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom. Razina šećera u krvi može porasti ako ne uzimate ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki simptomi zahtijevaju hitnu liječničku pomoć:

Prestanite uzimati Qtrilmet i odmah se obratite liječniku ako se pojavi bilo koja od navedenih ozbiljnih nuspojava:

- **ozbiljna alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti)**, koja se javlja rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Simptomi ozbiljne alergijske reakcije:
 - osip
 - uzdignute crvene mrlje na koži (koprivnjača)
 - oticanje lica, usana, jezika ili grla, koje može otežati disanje ili gutanjeLiječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i promijeniti lijek za liječenje šećerne bolesti.

- **laktacidoza**, koja se javlja vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Qtrilmet može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se zove laktacidoza.
Simptomi laktacidoze uključuju:
 - povraćanje
 - bol u trbuhu (abdomenu)
 - mišićne grčeve
 - opće loše osjećanje praćeno izrazitim umorom
 - otežano disanje
 - sniženu tjelesnu temperaturu i usporene otkucaje srcaAko se pojave ti simptomi, morate **prestati uzimati Qtrilmet i odmah se obratiti liječniku ili najbližoj bolnici**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

- **pankreatitis**, koji se javlja manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)
Znakovi pankreatitisa:
 - jaka i dugotrajna bol u abdomenu (području trbuha), koja se može proširiti na leđa
 - mučnina i povraćanje.

- **dehidracija (prekomjeren gubitak tekućine iz tijela)**, koja se javlja manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)
Znakovi dehidracije:
 - vrlo suha ili ljepljiva usta, jak osjećaj žeđi
 - izrazita pospanost ili umor
 - smanjeno mokrenje ili potpuni prestanak mokrenja
 - ubrzani otkucaji srca

- **infekcija mokraćnih putova**, koja se javlja često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)
Znakovi teške infekcije mokraćnih putova uključuju:
 - vrućicu, zimicu
 - osjećaj žarenja pri mokrenju
 - izmijenjena učestalost mokrenja, uključujući češću neodgodivu potrebu za mokrenjem
 - neugodan miris ili mutan izgled mokraće

- bol u leđima ili slabinama
- **dijabetička ketoacidoza**, koja se javlja rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Znakovi dijabetičke ketoacidoze (pogledajte i odlomak 'Upozorenja i mjere opreza' u dijelu 2.):
 - povišene razine 'ketonskih tijela', koje su vidljive u nalazima mokraćnih ili krvnih pretraga
 - nagli gubitak tjelesne težine
 - mučnina ili povraćanje
 - bol u trbuhu
 - prekomjerna žeđ
 - ubrzano i duboko disanje
 - smetenost
 - neuobičajena pospanost ili umor
 - sladak miris daha, sladak ili metalan okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.
 Ovo se može javiti neovisno o razini glukoze u krvi. Liječnik će možda odlučiti privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom Qtrilmet.

Prestanite uzimati Qtrilmet i odmah se obratite liječniku ako se pojavi bilo koja od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

Odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena**, koja je ozbiljna infekcija mekih tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa, koja se pojavljuje vrlo rijetko (pogledajte odlomak 'Problemi s kožom i stopalima kod šećerne bolesti' u dijelu 2.).

Odmah se obratite svom liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)**, koja se javlja često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) kod uzimanja ovog lijeka s drugim lijekovima za šećernu bolest za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju.
Znakovi niske razine šećera u krvi:
 - drhtanje, znojenje, snažan osjećaj tjeskobe, ubrzani otkucaji srca
 - osjećaj gladi, glavobolja, promjene vida
 - promjena raspoloženja ili osjećaj smetenosti
 Liječnik će Vam reći kako liječiti niske razine šećera u krvi i što učiniti ako se pojavi neki od gore navedenih znakova.

Druge nuspojave koje se javljaju kod liječenja lijekom Qtrilmet:

Vrlo česte

- mučnina, povraćanje
- proljev ili bol u trbuhu
- gubitak teka
- infekcija gornjih dišnih putova, uključujući:
 - infekciju gornjeg dijela prsnog koša ili pluća
 - infekciju sinusa koju prate bol i osjećaj punoće iza obraza i očiju (sinusitis)
 - upalu nosa ili grla (nazofaringitis) (znakovi mogu uključivati prehladu ili grlobolju)

Česte

- genitalna infekcija penisa ili rodnice kandidom (znakovi mogu uključivati nadraženost, svrbež, neuobičajen iscjedak ili neugodan miris)
- bol u leđima
- obilnije mokrenje nego inače ili češća potreba za mokrenjem
- omaglica
- umor
- jaka bol u zglobovima (artralgija)

- bol u trbuhu i probavne smetnje (dispepsija)
- povraćanje, upala želuca (gastritis)
- upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis)
- glavobolja, bol u mišićima (mialgija)
- promjene u nalazima krvnih pretraga (promjene u količini kolesterola ili masnoća u krvi, povećan broj crvenih krvnih stanica u krvi ili smanjen bubrežni klirens kreatinina)
- osip
- promjene okusa
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala (periferni edem)

Manje česte

- žeđ
- zatvor
- buđenje noću radi mokrenja
- suha usta
- smanjenje tjelesne težine
- smanjenje bubrežne funkcije, povišene razine kreatinina ili ureje (vidljivo iz nalaza krvnih pretraga)
- kožni osip koji može uključivati izdignuća, nadraženost kože ili svrbež
- poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcije (erektilna disfunkcija)
- gljivična infekcija
- blaga alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti) (osip)
- svrbež u genitalnom području (svrbež genitalija ili svrbež stidnice i rodnice) ili nelagoda kod mokrenja

Vrlo rijetke

- snižene razine vitamina B₁₂ u krvi
- odstupanja u nalazima testova kojima se provjerava rad jetre, upala jetre (hepatitis)
- crvenilo kože (eritem), svrbež ili osip koji svrbi (koprivnjača)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- stvaranje mjehurića na koži (bulozni pemfigoid)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Qtrilmet

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

PVC/PCTFE/Al blister:

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

PA/Al/PVC/Al blister:

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Qtrilmet sadrži

- Djelatne tvari su metformin, saksagliptin i dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:
 - o Jedna tableta sadrži 850 mg metforminklorida, 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:*
 - o Jedna tableta sadrži 1000 mg metforminklorida, 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.
- Drugi sastojci su:
 - o jezgra tablete: karmelozanatrij (E466) (pogledajte odlomak 'Sadržaj natrija' u dijelu 2.), mikrokristalična celuloza (E460i), krospovidon (E1202), hipromeloza (E464), laktoza (pogledajte odlomak 'Qtrilmet sadrži laktozu' u dijelu 2.), magnezijev stearat (E470b), silicijev dioksid, zubni (E551)
 - o film ovojnica:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:
makrogol (E1521), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:
makrogol (E1521), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)

Kako Qtrilmet izgleda i sadržaj pakiranja

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem su bež, bikonveksne, ovalne tablete dimenzija 11 x 21 mm, s utisnutom oznakom '3005' na jednoj strani.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem su zelene, bikonveksne, ovalne tablete dimenzija 11 x 21 mm, s utisnutom oznakom '3002' na jednoj strani.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem i Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem dolaze u blisterima. Veličine pakiranja: 14, 28, 56 i 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem u kalendarskim blisterima te 14, 28, 56, 60 i 196 tableta s prilagođenim oslobađanjem u blisterima.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren