

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

2. INNIHALDSLÝSING

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

Hver tafla inniheldur 850 mg metformin hýdróklóríð, saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozin propandiol einhýdrat sem jafngildir 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

Hver tafla inniheldur 1.000 mg metformin hýdróklóríð, saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozin propandiol einhýdrat sem jafngildir 5 mg dapagliflozin.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 48 mg af laktósa (vatnsfríum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla með breyttan losunarhraða (tafla).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

Ljósbrún, tvíkúpt 11 x 21 mm sporöskjulaga tafla með „3005“ greipt í aðra hliðina.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

Græn, tvíkúpt 11 x 21 mm sporöskjulaga tafla með „3002“ greipt í aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Qtrilmet er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2:

- til að bæta blóðsykursstjórnun þegar metformin með eða án sulfonylurealyfs og annaðhvort saxagliptini eða dapagliflozini veitir ekki fullnægjanlega stjórn á blóðsykri.
- sem nú þegar eru á meðferð með metformini og saxagliptini og dapagliflozini.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hver tafla inniheldur fastan skammt af metformini, saxagliptini og dapagliflozini (sjá kafla 2). Ef viðunandi styrkur af Qtrilmet er ekki fáanlegur skal nota hvert af virku efnunum sér í stað samsetta lyfsins með breyttan losunarhraða.

Hámarksráðlagður sólarhringsskammtur af Qtrilmet er metformin 2.000 mg/ saxagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg.

Fyrir sjúklinga þegar ekki næst fullnægjandi stjórn með samsettri tvílyfjameðferð með annaðhvort saxagliptini eða dapagliflozini og metformini

Sjúklingar skulu fá heildarsólarhringsskammt af Qtrilmet sem samsvarar saxagliptini 5 mg, dapagliflozini 10 mg, ásamt heildarsólarhringsskammti af metformini, eða næsta viðeigandi meðferðarskammti, sem er þegar verið að taka. Taka skal skammtinn sem tvær töflur til inntöku einu sinni á dag, á sama tíma dagsins, með mat.

Skript úr meðferð með metformini, saxagliptini og dapagliflozini í aðskildum töflum

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með metformini, saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg í aðskildum töflum í Qtrilmet eiga að fá sömu sólarhringsskammta af metformini, saxagliptini og dapagliflozini og þegar er verið að taka eða næsta viðeigandi meðferðarskammt af metformini. Taka skal skammtinn sem tvær töflur til inntöku einu sinni á dag, á sama tíma dagsins, með mat.

Skript úr venjulegu metformini í metformin með breyttan losunarhraða

Hjá sjúklingum sem skipta úr venjulegu metformini í metformin með breyttan losunarhraða skal skammtur Qtrilmet gefa metformin í skammtinum sem er þegar verið að taka eða næsta viðeigandi meðferðarskammt (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skammtur gleymist

Ef sólarhringsskammtur gleymist og ≥ 12 klst. eru að næsta skammti á að taka skammtinn. Ef sólarhringsskammtur gleymist og < 12 klst. eru að næsta skammti á að sleppa skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Vegna þess að auknar líkur eru á skertri nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), á að nota lyfið með varúð með hækkuðum aldri. Eftirlit með nýrnastarfsemi er nauðsynlegt til að hjálpa við að koma í veg fyrir mjólkursýrumyndun af völdum metformins, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.4). Einnig þarf að hafa í huga hættu á vökvaskorti við notkun lyfsins (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna takmarkaðrar reynslu af notkun lyfsins hjá sjúklingum 75 ára og eldri er ekki mælt með að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahóp.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Qtrilmet hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, GFR 60-89 ml/mín.

Meta skal GFR áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformin er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftár, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Ekki á að nota lyfið hjá sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með GFR < 60 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Þetta lyf má ekki nota hjá sjúklingum með GFR < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.8 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum og unglungum á aldrinum 0 til < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Qtrilmet á að taka inn einu sinni á sólarhring á sama tíma dagsins með mat til þess að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi af völdum metformins. Hverja töflu skal gleypa heila.

Stöku sinnum geta óvirk innihaldsefni lyfsins skilist út í hægðum sem mjúkur, vökvakenndur klumpur sem getur líkst töflunni.

4.3 Frábendingar

Qtrilmet má ekki nota hjá sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, bráðaofnæmislost og ofnæmisbjúg við einhverjum DPP-4 (dipeptidyl peptidasa-4) hemli eða einhverjum SGLT-2-hemli (sjá kafla 4.4, 4.8 og 6.1);
- einhverja gerð af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýringu, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki) (sjá kafla 4.4 og 4.8);
- fordá (pre-coma) af völdum sykursýki (sjá kafla 4.4);
- alvarlega nýrnabilun (GFR < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2);
- bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem:
 - o vökvaskort,
 - o alvarlega sýkingu,
 - o lost;
- bráðan eða langvinnan sjúkdóm sem getur valdið súrefnisskorti í vefjum, svo sem:
 - o hjarta- eða öndunar færabilun,
 - o nýlegt hjartadrep,
 - o lost;
- skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2);
- bráða áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunar færarsjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformin upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með Qtrilmet og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformin þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf [NSAID]). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskorti í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur er um þessi einkenni á sjúklingurinn að hætta að taka Qtrilmet og leita tafarlaust læknaaðstoðar. Rannsóknaniðurstöður sem notaðar eru til greiningar eru lækkað sýrustigs blóðs (pH < 7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið anjónabil og hlutfall laktats/pyruvats.

Ketónblóðsýring

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik af ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, þ.m.t. lífshættuleg og banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT-2 hemlum, dapagliflozin meðtalið. Í þó nokkrum þessara tilvika voru einkennin ódæmigerð, með aðeins í meðallagi mikla

hækkun á blóðsykursgildum, eða undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af dapagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Hafa verður í huga hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystrarleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Tafarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykursgildum.

Stöðva skal meðferð með Qtrilmet strax hjá sjúklingum ef grunur er um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eða hún er staðfest.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með Qtrilmet aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Qtrilmet er hafin skal fara yfir þætti í sjúkrasögu sjúklings sem getu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á að fá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt magn C-peptíða, eða mótefnatengda sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmörkunar á inntöku fæðu eða verulegrar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar áfengis. Nota skal SGLT-2 hemla með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja að nýju meðferð með SGLT-2 hemli hjá sjúklingum sem fengu ketónblóðsýringu af völdum sykursýki meðan þeir voru á meðferð með SGLT-2 hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota Qtrilmet til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Í rannsóknum á dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 var ketónblóðsýring af völdum sykursýki tilkynnt með tíðnina algeng.

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með GFR < 60 ml/mín.), komu aukaverkanirnar hækkun kreatínins, fosförs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur fram hjá hærra hlutfalli þeirra sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu. Því á ekki að nota Qtrilmet hjá sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með GFR < 60 ml/mín.). Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Metformin skilst út um nýru, og miðlungsmikið til verulega skert nýrnastarfsemi eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4).

Meta skal nýrnastarfsemi:

- áður en meðferð með lyfinu hefst og reglubundið eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2);
- áður en samhliðameðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglulega eftir það (sjá kafla 4.5);
- ef nýrnastarfsemi nálgast að vera miðlungsmikið skert og hjá öldruðum, að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári. Ef nýrnastarfsemi fer undir GFR < 60 ml/mín., skal hætta meðferð.

Metformin er ekki ætlað sjúklingum með GFR < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, til dæmis við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar eða þegar meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfi hefst.

Notkun hjá sjúklingum í hættu á vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða blóðsaltaójafnvægi

Vegna verkunar dapagliflozins, eykur Qtrilmet þvagræsingu sem veldur vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1), sem getur verið greinilegri hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

EKKI ER RÁÐLAGT AÐ NOTA LYFIÐ HJÁ SJÚKLINGUM SEM ERU Í HÆTTU Á VÖKVASKORTI (t.d. nota hávirknipvagræsilyf) (sjá kafla 4.5) eða eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðra veikinda (eins og bráðra sjúkdóma í meltingarvegi með ógleði, uppköstum eða niðurgangi).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þar sem lækkun blóðþrýstings af völdum dapagliflozins getur verið varhugaverð, eins og hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum sem taka blóðþrýstingslækkandi lyf með sögu um lágþrýsting eða hjá öldruðum sjúklingum.

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar hjá sjúklingum sem fá Qtrilmet, sem geta leitt til vökvaskorts, er ráðlagt að hafa náði eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, próf á rannsóknarstofu þ.m.t. blóðkornaskil) og blóðsöltum. Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á meðferð með lyfinu hjá sjúklingum sem verða fyrir vökvaskorti, þar til vökvajafnvægi hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur verið tengd við hættu á bráðri brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu; viðvarandi, verulegur kvíðverkur. Ef grunur er um brisbólgu, skal hætta notkun lyfsins; ef bráð brisbólga er staðfest, skal ekki hefja meðferð með lyfinu aftur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Eftir markaðssetningu saxagliptins hefur verið greint frá bráðri brisbólgu sem aukaverkun.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fournier-drep)

Eftir markaðasetningu hefur verið greint frá drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fournier drep) hjá kvenkyns og karlkyns sjúklingum sem taka SGLT-2 hemla (sjá kafla 4.8). Þetta er afar sjaldgæf en alvarleg og mögulega lífshættuleg aukaverkun sem krefst skurðaðgerðar og meðferðar með sýklalyfjum.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir finna fyrir samsetningu einkenna eins og verkjum, eymslum, roða eða bólgu á kynfæra- eða spangarsvæðinu ásamt hita eða lasleika. Athuga skal að sýking í þvag- og kynfærum eða ígerð í spöng getur verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur er um Fournier-drep þarf að stöðva meðferð með Qtrilmet og hefja meðferð án tafar (þ.m.t. sýklalyfjagjöf og sárahreinsun með skurðaðgerð).

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu saxagliptins, þ.m.t. aukaverkanatilkygningar og klínískar rannsóknir, hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun saxagliptins: alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost og ofnæmisbjúgur. Stöðva skal töku Qtrilmet ef grunur er um alvarleg ofnæmisviðbrögð. Meta skal tilvikið og hefja annarskonar meðferð við sykursýki (sjá kafla 4.8).

Þvagfærasýkingar

Meðferð með SGLT-2 hemlum eykur hættu á þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.8). Meta skal sjúklinga með teikn og einkenni um þvagfærasýkingar og meðhöndla tafarlaust ef ástæða er til.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum þvagfærasýkingum, þ.m.t. þvagsýklasótt og nýra- og skjóðubólgu, sem kröfðust innlagnar á sjúkrahús hjá sjúklingum sem fengu dapagliflozin og aðra SGLT-2 hemla. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð þegar verið er að meðhöndla nýra- og skjóðubólgu eða þvagsýklasótt.

Aldraðir

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi og þeir gætu verið í meiri hættu á vökvaskorti. Einnig eru aldraðir sjúklingar líklegri til að vera á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið vökvaskorti og/eða breytingum á nýrnastarfsemi [eins og ACE-hemlar eða angiotensín II viðtakablokkar af gerð I (ARB)]. Þess vegna þarf að taka tillit til nýrnastarfsemi og hættunnar á vökvaskorti áður en meðferð með Qtrilmet er hafin. Sömu ráðleggingar varðandi eftirlit með nýrnastarfsemi eiga við um aldræða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjá einstaklingum ≥ 65 ára komu aukaverkanir, sem tengdust vökvaskorti og skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun, fram hjá hærra hlutfalli einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini samanborið við lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Húðsjúkdómar

Greint hefur verið frá sárum og drepri í húð á útlimum hjá öpum í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum saxagliptíns (sjá kafla 5.3). Ekki sást aukin tíðni húðskemmda í klínískum rannsóknum með saxagliptíni. Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá útbrotum í DPP-4 hemla flokknum. Útbrot eru einnig þekkt aukaverkun lyfsins (sjá kafla 4.8). Því er mælt með að sjúklingar með sykursýki séu skoðaðir með tilliti til húðsjúkdóma, eins og t.d. blaðra, sára eða útbrot, þegar þeir fara í reglubundnar skoðanir.

Bólublöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum af bólublöðrusóttarlíki sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar eftir notkun DPP4 hemla, þ.m.t. saxagliptíns. Í tilkynntum tilfellum svöruðu sjúklingar yfirleitt staðbundinni eða altækri ónæmisbælandi meðferð og stöðvun meðferðar með DPP4 hemli. Ef sjúklingur fær blöðru eða sár meðan á meðferð með saxagliptíni stendur og grunur leikur á bólublöðrusóttarlíki, á að stöðva meðferð með lyfinu og íhuga skal að vísa sjúklingi til húðlæknis til greiningar og viðeigandi meðferðar (sjá kafla 4.8).

Hjartabilun

Reynsla af notkun dapagliflozins í NYHA flokkum I-II er takmörkuð. Engin reynsla er úr klínískum rannsóknum af notkun dapagliflozins í NYHA flokkum III-IV. Reynsla af notkun saxagliptíns í NYHA flokkum III-IV er takmörkuð.

Í SAVOR rannsókninni sást smávægileg aukning í tíðni sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar hjá þeim sem fengu saxagliptín samanborið við lyfleysu, en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband (sjá kafla 5.1). Frekari greining gaf ekki til kynna mismunandi áhrif milli NYHA flokka.

Gæta skal varúðar þegar Qtrilmet er notað hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti sem leitt geta til innlagnar á sjúkrahús vegna hjartabilunar, til dæmis sögu um hjartabilun eða með miðlungsmikið skerta til verulega skerta nýrnastarfsemi. Fræða skal sjúklinga um einkenni hjartabilunar, og ráðleggja þeim að greina strax frá slíkum einkennum.

Liðverkir

Greint hefur verið frá liðverkjum, sem geta verið verulegir, eftir markaðssetningu DPP-4 hemla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar greindu frá minnkandi einkennum eftir að meðferð var hætt og hjá sumum komu einkennin aftur fram þegar meðferð með sama eða öðrum DPP-4 hemli hófst að nýju. Einkennin geta komið hratt fram eftir að meðferð hefst eða komið fram eftir að meðferð hefur staðið yfir í einhvern tíma. Ef sjúklingur fær verulega liðverki, skal meta hvort halda skuli meðferð áfram hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Sjúklingar með skerta ónæmissvörun

Sjúklingar með skerta ónæmissvörun, til dæmis sjúklingar sem hafa fengið ígrætt líffæri eða sjúklingar með alnæmi (human immunodeficiency syndrome), hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum með saxagliptini. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Qtrilmet hjá þessum sjúklingum.

Aflimun neðri útlíms

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlíms (fyrst og fremst tá) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi með öðrum SGLT-2 hemli. Ekki er þekkt hvort þetta eru áhrif tengd lyfjaflokknum. Eins og á við um alla sykursýkisjúklinga er mikilvægt að veita sjúklingum ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Notkun með insúlíni eða seytingarörvum insúlíns sem vitað er að valda blóðsykursfalli

Bæði saxagliptin og dapagliflozin geta hvort um sig aukið hættuna á blóðsykursfalli þegar þau eru gefin ásamt insúlíni eða seytingarörva insúlíns (sulfonylealyfi). Blóðsykursfall á sér ekki stað hjá sjúklingum sem nota metformin eitt og sér undir eðlilegum kringumstæðum en gæti átt sér stað við samhliðanotkun með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Þess vegna gæti þurft minni skammt af insúlíni eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli þegar þessi lyf eru notuð ásamt Qtrilmet (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á meðferð með Qtrilmet. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klst. eftir aðgerð eða eftir að sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug.

Gjöf jodskuggaefnis

Gjöf jodskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis, sem leiðir til uppsöfnunar metformíns og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Qtrilmet og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Hækkun blóðkornaskila

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.8); því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með hækkun blóðkornaskil.

Þvagrannsóknir

Vegna verkunar lyfsins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka dapagliflozin.

Notkun hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með pioglitazoni

Sem varúðarráðstöfun er notkun Qtrilmet ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með pioglitazoni þótt orsakasamband milli dapagliflozins og blóðrukrabbameins sé ólíklegt (sjá

kafla 4.8 og 5.3). Fyrirliggjandi faraldsfræðileg gögn fyrir pioglitazon gefa til kynna örllítið aukna hættu á blöðrukrabbameini hjá sykursýkisjúklingum sem fá pioglitazon.

Notkun með öflugum CYP3A4 virkjum

Notkun CYP3A4 virkja, eins og sykurstera, beta-2 örva, þvagræsilyfja, carbamazepins, dexametason, phenobarbitals, phenytoins og rifampicins, getur dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum Qtrilmet. Meta þarf stjórnun blóðsykurs, einkum í upphafi, þegar lyfið er notað samhliða öflugum CYP3A4/5 virkja (sjá kafla 4.5).

Truflanir á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol (AG))

Ekki er mælt með að fylgjast með blóðsykursstjórn með mælingu á 1,5-AG vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT-2 hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gerðar hafa verið rannsóknir á milliverkunum virku efnanna í Qtrilmet einum og sér.

Lyfhrifamiliverkanir

Samhliðanotkun er ekki ráðlögð

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum þegar um föstu, vannæringu eða skerta lifrastarfsemi er að ræða vegna virka efnisins metformin sem er í lyfinu (sjá kafla 4.4). Forðast skal neyslu áfengis og lyfja sem innihalda alkóhól.

Joðskuggaefni

Gjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrnakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til uppsöfnunar metformins og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Qtrilmet og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samsemingar sem krefjast varúðarráðstafana

Sykurstarar (til altæktrar og staðbundinnar notkunar), beta-2 örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar með slíkum lyfjum, og fylgjast skal með hvort blóðsykursstjórn tapist eða blóðsykursfall verði. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirgni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformini er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformins.

Þvagræsilyf

Dapagliflozin getur aukið þvagræsiáhrif thiazíða og hávirknipþvagræsilyfja og getur aukið hættuna á vökvaskorti og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Notkun með lyfjum sem vitað er að valda blóðsykursfalli

Saxagliptin og dapagliflozin geta hvort um sig aukið hættuna á blóðsykursfalli þegar þau eru gefin ásamt insúlíni eða seytingarörva insúlíns. Blóðsykursfall á sér ekki stað hjá sjúklingum sem nota metformin eitt og sér undir eðlilegum kringumstæðum en gæti átt sér stað við samhliðanotkun með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Þess vegna gæti þurft minni skammt af insúlíni eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli þegar þessi lyf eru notuð ásamt Qtrilmet (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Metformin

Metformin skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst hjá mönnum.

Saxagliptin

Umbrot saxagliptins verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cytókróms P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Umbrot dapagliflozins verða fyrst og fremst vegna glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Áhrif annarra lyfja á metformin, saxagliptin eða dapagliflozin

Metformin

Ekki hefur verið greint frá klínískt mikilvægum milliverkunum.

Saxagliptin

Samhliðagjöf saxagliptins og CYP3A4/5 virkja, annarra en rifampicins (svo sem carbamazepins, dexametasons, phenobarbitals og phenytoins), hefur ekki verið rannsökuð og gæti leitt til lækkaðrar plasmabéttni saxagliptins og aukinnar þéttni aðalumbrotsefnis þess. Meta skal blóðsykursstjórnun vandlega þegar saxagliptin er notað samhliða öflugum CYP3A4/5 virkja.

Við samhliðagjöf saxagliptins og rifampicins, sem er öflugur CYP3A4/5 virkir, lækkaði C_{max} saxagliptins um 53% og AUC um 76%. Rifampicin hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og hemlunarvirgni DDP 4 í plasma yfir skammtabil (sjá kafla 4.4).

Við samhliðagjöf saxagliptins og diltiazems, sem er meðalöflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptins um 63% og AUC 2,1-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um 44% og 34%, talið í sömu röð. Þessi lyfjahvarfaáhrif eru ekki klínískt mikilvæg og ekki þarf að aðlaga skammta vegna þeirra.

Við samhliðagjöf saxagliptins og ketoconazols, sem er öflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptins um 62% og AUC 2,5-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um 95% og 88%, talið í sömu röð. Þessi lyfjahvarfaáhrif eru ekki klínískt mikilvæg og ekki þarf að aðlaga skammta vegna þeirra.

Í rannsóknum sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum höfðu dapagliflozin, metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, diltiazem, simvastatin, omeprazol, sýrubindandi lyf eða famotidin hvorki mikilvæg áhrif á lyfjahvörf saxagliptins né aðalumbrotsefnis þess

Dapagliflozin

Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og rifampicins (virkjar úridín 5'-dífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UGT) og CYP3A4/5) sást 22% minnkun á altækri útsetningu (AUC) fyrir dapagliflozini, en engin

klínískt mikilvæg áhrif á 24 klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð. Ekki er búist við klínískum áhrifum, sem skipta máli, með öðrum virkjum (t.d. carbamazepini, phenytoini, phenobarbitali).

Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og mefenamicsýru (UGT1A9 hemill) sást 55% aukning á altækri útsetningu fyrir dapagliflozini, en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24 klst. úthreinsun glúkósa með þvagi.

Lyfjahlvörf dapagliflozins urðu ekki fyrir merkjanlegum áhrifum frá saxagliptini, metformini, pioglitazoni, digoxini, sitagliptini, glimepiridi, voglibosi, hýdróklórthíaziði, bumetaníði, valsartan eða simvastatini.

Áhrif metformins, saxagliptins eða dapagliflozins á önnur lyf

Metformin

Flutningsprótein fyrir lífrænar katjónir (OCT)

Metformin er hvarfefni fyrir bæði flutningsprótein OCT1 og OCT2.

Samhliðagjöf metformins með

- OCT1 hemlum (t.d. verapamili) getur dregið úr verkun metformins;
- OCT1 virkjum (t.d. rifampicini) getur aukið frásog í meltingarvegi og verkun metformins;
- OCT2 hemlum (t.d. cimetidini, dolutegraviri, ranolazini, trimetoprími, vandetaníbi, isavuconazoli) getur minnkað útskilnað metformins um nýru og þar af leiðandi leitt til aukningar á plasmabéttni metformins;
- hemlum sem verka á bæði OCT1 og OCT2 (t.d. crizotiníbi, olapiríbi) getur breytt verkun og útskilnaði metformins um nýru.

Því er ráðlagt að gæta varúðar, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þegar þessi lyf eru gefin með metformini, þar sem plasmabéttni metformins getur hækkað (sjá kafla 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptin hafði ekki mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf dapagliflozins, metformins, glibenclamids (hvarfefni CYP2C9), pioglitazons (hvarfefni CYP2C8 [meiri háttar] og CYP3A4 [minni háttar]), digoxins (hvarfefni P-gp), simvastatins (hvarfefni CYP3A4), virku efnanna í samsettri getnaðarvörn til inntöku (etinýl estradíól og norgestímat), diltiazems eða ketoconazols.

Dapagliflozin

Í rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, hafði dapagliflozin ekki áhrif á lyfjahlvörf saxagliptins, metformins, pioglitazons (hvarfefni CYP2C8 [meiri háttar] og CYP3A4 [minni háttar]), sitagliptins, glimepiríðs (hvarfefni CYP2C9), hýdróklórthíaziðs, bumetaníðs, valsartans, digoxins (hvarfefni P-gp) eða warfarins (S-warfarin, hvarfefni CYP2C9), eða blóðsegaleysandi verkun warfarins samkvæmt INR mælingu. Samsett meðferð með stökum 20 mg skammti af dapagliflozini og simvastatini (hvarfefni CYP3A4) leiddi til 19% aukningar á AUC simvastatins og 31% aukningar á AUC simvastatin sýru. Þessi aukning á útsetningu fyrir simvastatini og simvastatin sýru er ekki álitin hafa klíniska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun lyfsins eða einstakra þátta þess (metformin hýdróklóríðs, saxagliptins og dapagliflozins) hefur ekki verið rannsökuð hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir með saxagliptini hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við stóra skammta (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á rottum sem fengu dapagliflozin hafa sýnt eiturvekun á þroska nýrna á tímabili sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Takmörkuð gögn um notkun metformins á meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun. Dýrarannsóknir á metformini benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis eða fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Notkun Qtrilmet er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með lyfinu.

Ef þungun er fyrirhuguð og á meðgöngu, er mælt með að sykursýkin sé ekki meðhöndluð með þessu lyfi, heldur skal nota insúlín til að halda þéttni blóðsykurs eins nálægt eðlilegu gildi og hægt er, til að minnka hættuna á vansköpun sem tengist óeðlilegum blóðsykursgildum hjá fóstri.

Brjóstagjöf

Metformin skilst út í litlu magni í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ekki er vitað hvort saxagliptin og dapagliflozin og/eða umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að saxagliptin og/eða umbrotsefni skiljast út í mjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturverkun hjá dýrum sýna að dapagliflozin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk og jafnframt lyfjafræðileg áhrif á afkvæmi á spena (sjá kafla 5.3).

Lyfið á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif lyfsins eða einstakra þátta þess (metformin hýdróklóríð, saxagliptin og dapagliflozin) á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Áhrif saxagliptins á frjósemi komu fram hjá kvenkyns og karlkyns rottum við stóra skammta þar sem sýnileg eitrunaráhrif komu fram (sjá kafla 5.3). Hjá karl- og kvenkyns rottum hafði dapagliflozin engin áhrif á frjósemi í þeim skömmtum sem voru prófaðir. Rannsóknir á dýrum með metformini hafa ekki sýnt fram á eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Qtrilmet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að greint hefur verið frá sundli í rannsóknum á saxagliptini. Að auki skal vara sjúklinga við mikilli hættu á blóðsykursfalli þegar lyfið er notað í samsettri meðferð með öðrum sykursýkilyfjum sem vitað er að valda of lágum blóðsykri (t.d. insúlín og sulfonylurealyf).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í tengslum við Qtrilmet eru sýkingar í efri öndunarvegi (mjög algengar), blóðsykursfall þegar notað samhliða sulfonylurealyfi (mjög algengar), einkenni frá meltingarvegi (mjög algengar) og þvagfærasýkingar (algengar). Ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið mjög sjaldan fyrir og mjólkursýrublóðsýring getur örsjaldan komið fyrir (sjá kafla 4.4).

Öryggi við samsetta notkun metformins, saxagliptins og dapagliflozins er sambærilegt við aukaverkanir sem þekktar eru fyrir hvert lyf fyrir sig.

Tafla með aukaverkunum

Öryggisupplýsingarnar byggja á safngreiningu þriggja III. stigs klínískra rannsókna hjá 1.169 sjúklingum í allt að 52 vikur, þar af fengu 492 sjúklingar samsetningu saxagliptins 5 mg, dapagliflozin 10 mg plús metformin (sjá kafla 5.1). Viðbótaröryggisupplýsingar taka til klínískra rannsókna, öryggisrannsókna eftir veitingu markaðsleyfis og reynslu eftir markaðssetningu á virku efnunum einum og sér. Aukaverkanir Qtrilmet eru sýndar í töflu 1. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til

< 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Samantekt aukaverkana fyrir Qtrilmet

| Lífæra-flokkur | Mjög algengar | Algengar ^A | Sjaldgæfar ^B | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|---|--|--|---|--|--|-------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra | Sýking í efri öndunarvegi ¹ | Þvagfæra-sýking ^{#1,2} , skapa- og legganga-bólga, húfubólga (balanitis) og tengdar sýkingar í kynfærum ^{#3} , maga- og garnabólga ^{1D} | Sveppa-sýking [#] | | Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fournier-drep) ^{#C,7} | |
| Önæmiskerfi | | | Ofnæmisviðbrögð ^{1C} | Bráðaofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmislost ^{1C} | | |
| Efnaskipti og næring | Blóðsykursfall ^{D#1} (við notkun samhliða sulfonylurealyfi) | Blóðfituröskun ^{#4} | Vökva-skortur [#] , þorsti [#] | Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^{#H,7} | Mjólkursýrublóðsýring [§] , B ₁₂ -vítamínskortur ^{§G} | |
| Taugakerfi | | Höfuðverkur ¹ sundl ¹ | | | | |
| Meltingarfæri | Einkenni frá meltingarfærum ^{§F} | Meltingartruflanir ^{D□} magabólga ^{D□} truflun á bragðskyni [§] | Hægðatregða [#] , munnþurrkur [#] , brisbólga ^{1C} | | | |
| Lifur og gall | | | | | Truflun á lifrarástarfsemi [§] lifrabólga [§] | |
| Nýru og þvagfæri | | Þvagláts-tregða [#] , ofsamiga ^{#D,5} | Næturmiga [#] , skert nýrnastarfsemi [#] | | | |
| Húð og undirhúð | | Útbrot ^{#16} | Húðbólga ^{1C} , kláði ^{1C} , ofsakláði ^{1C} | Ofnæmisbjúgur ^{1C} | Roðapöt [§] | Bólublöðrusóttarlíki ^{C,7} |
| Stoðkerfi og bandvefur | | Liðverkir [□] , bakverkur [#] , vöðvaverkir ^{D□} | | | | |
| Æxlunarfæri og brjóst | | | Ristuflanir [□] , kláði í kynfærum [#] , kláði í sköpum og leggöngum [#] | | | |

| Líffæra-flokkur | Mjög algengar | Algengar ^A | Sjaldgæfar ^B | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|---|---------------|---|--|-----------------|----------------------|------------------|
| Almennar aukaverkanir og auka-verkanir á íkomustað | | Þreyta ^{†D} , þjúgur í útlimum ^{†D} | | | | |
| Rannsóknaniðurstöður | | Minnkuð kreatínín-úthreinsun nýrna [#] , hækkun blóðkornaskila ^{#E} | Aukning á kreatíníni í blóði [#] , aukning þvagefnis í blóði [#] , þyngdartap [#] | | | |

Aukaverkun tilkynnt fyrir dapagliflozin.

† Aukaverkun tilkynnt fyrir saxagliptin.

§ Aukaverkun tilkynnt fyrir metformin.

□ Aukaverkun tilkynnt fyrir samsetta notkun saxagliptins og metformins.

A Aukaverkanir, nema truflun á bragðskyni, tilkynntar fyrir $\geq 2\%$ einstaklinga sem fengu samsetta meðferð með saxagliptini + dapagliflozini + metformini í safngreiningu á öryggi, eða ef tilkynnt var fyrir $< 2\%$ í safngreiningu á öryggi, voru þær byggðar á upplýsingum um hvert lyf fyrir sig.

B Tíðni allra sjaldgæfra aukaverkana var byggð á gögnum um notkun á hverju lyfi fyrir sig.

C Aukaverkanir sem komu fram í gögnum eftir markaðssetningu saxagliptins eða dapagliflozins.

D Aukaverkanir tilkynntar fyrir $\geq 2\%$ einstaklinga sem fengu meðferð með einhverju af lyfjunum og $\geq 1\%$ meira en hjá lyfleysu en ekki í safngreiningunni.

E Greint var frá gildum blóðkornaskila $> 55\%$ hjá 1,3% einstaklinga sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg samanborið við 0,4% einstaklinga sem fengu lyfleysu.

F Einkenni frá meltingarfærum (undir því teljast ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir og lystarleysi) koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og ganga í flestum tilvikum til baka sjálfkrafa.

G Langtímameðferð með metformini hefur verið tengd minnkuðu frásogi á B₁₂ vítamíni sem getur í örfáum tilvikum valdið klínískt marktækum B₁₂ vítamín skorti. Ráðlagt er að íhuga slíka orsök ef sjúklingur fær risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia).

H Greint frá í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Tíðnin er byggð á árshlutfalli.

1 Til sýkinga í efri hluta öndunarvegjar teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: nefkoksbólga, influensa, sýkingar í efri öndunarvegi, kokbólga, nefslímubólga, skútabólga, bakteriukokbólga, eitlabólga, bráð eitlabólga, barkakýlisbólga, veirukokbólga og veirusýkingar í efri öndunarvegi.

2 Til þvagfærasýkinga teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: þvagfærasýking, þvagfærasýking af völdum kólígerla, nýra- og nýraskjóðubólga og blöðruhálskirtilsbólga.

3 Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum, eiga m.a. við um fyrirfram skilgreindu hugtök: sveppasýkingu í sköpum og kynfærum, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, sveppasýkingu í kynfærum, sýkingu í leggöngum og skapa- og leggangabólgu.

4 Til blóðfituröskunar teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: blóðfituröskun, blóðfituhækkun, kólesterólhækkun og þriglýseríðhækkun.

5 Ofmiga felur í sér eftirfarandi hugtök: ofmiga og aukinn þvagútskilnaður.

6 Greint var frá útbrotum eftir markaðssetningu saxagliptins og dapagliflozins. Greint var frá eftirfarandi hugtökum í klínískum rannsóknum á dapagliflozini, talin upp eftir tíðni: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarbólum, blöðruútbrot og roðaútbrot.

7 Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Í safngreiningu á öryggi var heildartíðni blóðsykursfalls (allar tilkynntar aukaverkanir að meðtöldum þeim sem voru með fastandi glúkósagildi $\leq 3,9$ mmól/l samkvæmt miðlægri rannsóknastofu) 2,0% hjá einstaklingum sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg og saxagliptini 5 mg plús metformini

(samsett meðferð), 0,6% hjá hópnum sem fékk saxagliptin plús metformin og 2,3% hjá hópnum sem fékk dapagliflozin plús metformin.

Í 24-vikna rannsókn þar sem samsetningin saxagliptin og dapagliflozin plús metformin með eða án sulfonylurealyfs og insúlín plús metformin með eða án sulfonylurealyfs, voru bornar saman var heildartíðnihlutfall fyrir blóðsykursfall hjá sjúklingum án bakgrunnsmeðferðar með sulfonylurealyfi 12,7% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 33,1% fyrir insúlín. Heildartíðnihlutfall fyrir blóðsykursfall í tveimur 52-vikna rannsóknum sem báru samsettu meðferðina saman við glimepirid (sulfonylurealyf) voru: fyrir 1. rannsóknina, 4,2% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 27,9% fyrir glimepirid plús metformin samanborið við 2,9% fyrir dapagliflozin plús metformin; fyrir 2. rannsóknina 18,5% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 43,1% fyrir glimepirid plús metformin.

Vökvaskortur

Í safngreiningu á öryggi endurspegluðu aukaverkanir sem tengdust vökvaskorti (lágþrýstingur, vökvaskortur og blóðmagnsskortur) aukaverkanir vegna dapagliflozins og var greint frá þeim hjá tveimur einstaklingum (0,4%) í saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin hópnum (yfirlið sem flokkaðist sem alvarleg aukaverkun og aukaverkunin minnkaður útskilnaður þvags) og 3 einstaklingum (0,9%) í dapagliflozin plús metformin hópi (tvö tilvik aukaverkunarinnar yfirliðs og eitt af lágþrýstingi).

Skert nýrnastarfsemi

Metformin/saxagliptin/dapagliflozin samsetningar: Í safngreiningu á öryggi Qtrilmet var tíðni aukaverkana sem tengjast skertri nýrnastarfsemi 2,0% hjá einstaklingum í saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin hópnum, 1,8% hjá einstaklingum í saxagliptin plús metformin hópnum og 0,6% hjá einstaklingum í dapagliflozin plús metformin hópnum. Hjá einstaklingum með aukaverkanir tengdum nýrum var meðalgaukulsíunarhraði hægari í upphafi, 61,8 ml/mín./1,73 m² samanborið við 93,6 ml/mín./1,73 m² hjá heildarþyðinu. Flestar aukaverkanir voru ekki taldar alvarlegar, voru vægar eða í meðallagi alvarlegar og gengu til baka. Meðalbreyting í gaukulsíunarhraða frá upphafi við viku 24 var -117 ml/mín./1,73m² í saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin hópnum, -0,46 ml/mín./1,73 m² í saxagliptin plús metformin hópnum, og 0,81 ml/mín./1,73 m² í dapagliflozin plús metformin hópnum.

Dapagliflozin: Greint hefur verið frá aukaverkunum í tengslum við aukið kreatínín fyrir dapagliflozin eitt og sér. Aukning kreatíníns var yfirleitt skammvinn meðan á áframhaldandi meðferð stóð eða gekk til baka eftir að meðferð var hætt.

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Í safngreiningu á öryggi endurspegluðu tilkynntar aukaverkanir um skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdar sýkingar í kynfærum, öryggi dapagliflozins. Tilkynnt var um sýkingar í kynfærum hjá 3,0% í saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin hópnum, 0,9% í saxagliptin plús metformin hópnum og 5,9% í dapagliflozin plús metformin hópnum. Meirihluti sýkinga í kynfærum kom fram hjá konum (84% einstaklinga með sýkingar í kynfærum), voru vægar til miðlungsalvarlegar, voru einstök tilvik, og flestir sjúklinganna héldu áfram á meðferðinni.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Fourniers drep hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla, þ.m.t. dapagliflozin (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar með 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá alls 6 tilvikum af Fourniers drep, einu í hópnum sem fékk dapagliflozin og 5 í lyfleysuhópnum.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá ketónblóðsýringu hjá 27 sjúklingum sem fengu dapagliflozin 10 mg og 12 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Tilvikin dreifðust jafnt yfir rannsóknartímabilið. Af þeim 27 sjúklingum með ketónblóðsýringu í dapagliflozinhópnum voru 22 á meðferð með insúlíni samhliða þegar tilvikið kom fram. Áhættuþættir ketónblóðsýringar voru eins og gert var ráð fyrir hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Í safngreiningu á öryggi var tíðni þvagfærasýkinga svipuð í öllum meðferðarhópnum þremur: 5,7% í hópnum sem fékk saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin, 7,4% í hópnum sem fékk saxagliptin plús metformin og 5,6% í hópnum sem fékk dapagliflozin plús metformin. Einn sjúklingur í hópnum sem fékk saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin fékk alvarlegu aukaverkunina nýra- og nýraskjóbólgu og hætti meðferð. Meirihluti þvagfærasýkinga kom fram hjá konum (81% einstaklinga með þvagfærasýkingar), voru vægar til miðlungsalvarlegar, voru einstök tilvik, og flestir sjúklinganna héldu meðferðinni áfram.

Illkynja sjúkdómar

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Greint var frá illkynja og óskilgreindum æxlum hjá 3 einstaklingum sem voru með í safngreiningunni á öryggi. Þetta fól í sér aukaverkanir magaæxli, krabbamein í brisi með meinvörpum í lifur og ífarandi krabbamein í brjósti frá mjólkurgangi, í hópnum sem fékk saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin. Þegar haft er í huga hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist, er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða við neina sérstaka tegund æxla.

Dapagliflozin: Í safngreiningu á 21 rannsókn með virkum samanburði og lyfleysu var heildarhlutfall einstaklinga með illkynja eða óskilgreind æxli svipað hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini (1,50%) og þeim sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu/samanburðarlyfi (1,50%) og ekki komu fram neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytandi áhrif í dýrarránsóknum (sjá kafla 5.3). Þegar tilfelli æxla í mismunandi líffærum voru tekin saman, var hlutfallsleg áhætta sem tengdist dapagliflozini hærri en 1 fyrir sum æxli (í þvagblöðru, blöðruhálskirtli, brjóstum) og lægri en 1 fyrir önnur (t.d. í blóði og eitlum, eggjastokkum, þvagrás), sem olli ekki aukinni heildaráhættu á að fá krabbamein í tengslum við notkun dapagliflozins. Aukna/minnkaða áhættan var ekki tölfraðilega marktæk í neinu líffærunum. Þegar haft er í huga að æxli hafa ekki fundist í forklínískum rannsóknum sem og hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist, er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða. Taka verður tillit til ójafnvægi æxla í brjóstum, blöðru og blöðruhálskirtli með varúð, það verður rannsakað frekar í rannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis.

Rannsóknaniðurstöður

Fækkun eitilfrumna

Saxagliptin: Í klínískum rannsóknum á saxagliptini sást smávægileg lækkun á heildarfjölda eitilfruma, u.þ.b. 100 frumur/míkról í samanburði við lyfleysu. Meðalraunfjöldi eitilfrumna hélst stöðugur við gjöf lyfsins einu sinni á sólarhring í allt að 102 vikur. Þessi fækkun á meðalraunfjölda eitilfrumna tengdist ekki aukaverkunum með klíniska þýðingu.

Lípið

Gögn frá saxagliptin og dapagliflozin plús metformin meðferðarhópnum úr þremur sjálfstæðum rannsóknum sem eru með í safngreiningunni, sýndu þróun á meðalprósentuhækkun frá upphafi (námunadað að næsta tíunda) í heildarkólesteróli (á bilinu 0,4% til 3,8%), LDL-C (á bilinu 2,1% til 6,9%) og HDL-C (á bilinu 2,3% til 5,2%) ásamt meðalprósentulækkun frá upphafi í þrigglýseríðum (á bilinu -3,0% til -10,8%).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af 1.169 einstaklingum í samsafni gagna um öryggi úr klínísku rannsóknunum 3 voru 1007 einstaklingar (86,1%) < 65 ára, 162 einstaklingar (13,9%) voru ≥ 65 ára og 9 einstaklingar (0,8%) voru ≥ 75 ára. Almennt voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá ≥ 65 ára svipaðar og hjá < 65 ára. Reynsla af meðferð hjá sjúklingum 65 ára og eldri er takmörkuð og mjög takmörkuð hjá 75 ára og eldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Komi til ofskömmunar skal hefja viðeigandi stuðningsmeðferð sem ræðst af klínísku ástandi sjúklingsins. Saxagliptin og aðalumbrotsefni þess eru fjarlægð með blóðskilun (23% af skammti á fjórum klst.). Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja dapagliflozin með blóðskilun. Mjög mikil ofskömmun eða samhliða hætta af völdum metformins getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Mjólkursýrublóðsýring er bráðaástand og þarf að meðhöndla á sjúkrahúsi. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja metformin og laktat er blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD25.

Verkunarháttur

Qtrilmet sameinar þrjú blóðsykurslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt og samlegðaráhrif til að bæta stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: metformin hýdróklóríð, af flokki bigúaníða, saxagliptin, DPP-4 (dípeptídýl peptídasa-4) hemill og dapagliflozin, SGLT2 hemill.

Metformin er bigúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, sem lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki of lágum blóðsykri. Verkunarháttur metformins getur verið þrenns konar; með minnkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun, með því að auka lítillaga insúlínnæmi og bæta þannig útlæga upptöku glúkósa og nýtingu í vöðvum og með því að tefja frásog glúkósa úr smábörnum. Metformin örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformin eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum (GLUT-1 og GLUT-4).

Saxagliptin er mjög öflugur (Ki: 1.3 nM), sértækur og afturkræfur samkeppnishemill á DPP-4, ensím sem ber ábyrgð á niðurbroti incretinhormóna. Þetta leiðir til glúkósaáhrar aukningar á seyti insúlíns sem lækkar þannig þéttni glúkósa í blóði á fastandi maga og eftir máltíðir.

Dapagliflozin er mjög öflugur (Ki: 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2). Dapagliflozin hamlar endurupptöku á síuðum glúkósa frá S1 hluta nýrnapipla og lækkar þannig á áhrifaríkan hátt glúkósa í blóði háð glúkósa og óháð insúlíni. Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi aukni útskilnaður glúkósa með hömlun SGLT-2 veldur osmósuþvagræsingu og getur leitt til lækkunar á slagbilsblóðþrýstingi.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun föstu samsetningarinnar metformin/saxagliptin/dapagliflozin var metin í fimm slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og virku lyfi hjá fullorðnum einstaklingum með sykursýki af tegund 2. Tvær rannsóknir á viðbótarmeðferð, þar sem annaðhvort dapagliflozini var bætt við saxagliptin plús metformin eða saxagliptini var bætt við dapagliflozin plús metformin, voru gerðar í 24 vikur og fylgdi 28 vikna framhaldstímabil á eftir. Í einni rannsókn sem stóð yfir í 24 vikur, var viðbót saxagliptins og dapagliflozins við metformin borin saman við viðbót saxagliptins eða dapagliflozins við metformin. Í annarri af tveimur stuðningsrannsóknum var meðferð með saxagliptini og dapagliflozini borin saman við glimepirid hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á metformini. Í hinni rannsókninni var meðferð með saxagliptini og dapagliflozini borin saman við glargininsúlín hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á metformini með eða án sulfonylurealyfs.

Blóðsykursstjórnun

Viðbótarmeðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á saxagliptini plús metformin

Í 24 vikna slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 28 vikna framhaldsrannsókn var viðbót 10 mg dapagliflozins við 5 mg saxagliptin og metformin borin saman við viðbót lyfleysu við 5 mg saxagliptin (DDP-4 hemill) og metformin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn blóðsykurs ($HbA1c \geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$). Þrjú hundruð og tuttugu (320) sjúklingum var slembiraðað jafnt annaðhvort í hóp sem fékk meðferð með dapagliflozini bættu við saxagliptin plús metformin eða í hóp sem fékk meðferð með lyfleysu bættu við saxagliptin plús metformin. Meðferðarhóparnir voru í hlutfallslega góðu jafnvægi með tilliti til lýðfræðilegra þátta, einstaklingssérkenna, sjúkdómseinkenna og sjúkrasögu. Meðalaldur var 55,1 ár og 54,4% sjúklinga voru konur. Meðaltími sem sykursýki af tegund 2 hafði varað við skráningu í rannsókn var 7,6 ár, meðaltals $HbA1c$ í upphafi var 8,2%. Sjúklingar höfðu verið á stöðugum skammti af metformini (1.500 mg eða meira á dag) í a.m.k. 8 vikur fyrir skimunarheimsókn. 101 sjúklingur var á hámarksskammti af DPP-4 hemli í a.m.k. 8 vikur fyrir skimunarheimsókn og skiptu síðan í saxagliptin 5 mg í 8 vikur áður en rannsóknin hófst. Hinir 219 sjúklingarnir byrjuðu að taka 5 mg saxagliptin 16 vikum áður en rannsóknin hófst.

Hópurinn sem fékk dapagliflozin sem viðbót við saxagliptin og metformin náði tölfræðilega marktækt meiri (p -gildi $< 0,0001$) lækkun á $HbA1c$ borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu sem viðbót við saxagliptin plús metformin eftir 24 vikur (sjá töflu 4). Áhrifin á $HbA1c$ sem sáust í viku 24 héldust að viku 52. Aðlagðar meðaltals breytingar frá upphafsgildi á $HbA1c$ í hópnum sem fékk dapagliflozin og saxagliptin plús metformin voru -0,74% (95% CI: -0,90; -0,57) og hjá hópnum sem fékk lyfleysu og saxagliptin plús metformin 0,07% (95% CI: -0,13; 0,27). Munurinn á aðlagðri meðaltals breytingu frá upphafsgildi að viku 52 milli meðferðarhópanna var -0,81% [95% CI: -1,06; -0,55].

Viðbótarmeðferð með saxagliptini hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á dapagliflozini plús metformin

Í 24 vikna slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn á blóðsykri ($HbA1c \geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$) á eingöngu metformini og dapagliflozini, var viðbót 5 mg saxagliptins við 10 mg dapagliflozin ásamt metformini borin saman við viðbót lyfleysu við 10 mg dapagliflozin ásamt metformini. 153 sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini plús metformin og 162 sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapagliflozini plús metformin. Meðferðarhóparnir voru í hlutfallslega góðu jafnvægi með tilliti til lýðfræðilegra þátta, einstaklingssérkenna, sjúkdómseinkenna og sjúkrasögu. Meðalaldur var 54,6 ár og 52,7% sjúklinga voru konur. Meðaltími sem sykursýki af tegund 2 hafði varað við skráningu í rannsókn var 7,7 ár, meðaltals $HbA1c$ í upphafi var 7,9%. Sjúklingar höfðu verið á stöðugum skammti af metformini (1.500 mg eða meira á dag) í a.m.k. 8 vikur fyrir skimunarheimsókn og fengu síðan meðferð með metformini og dapagliflozini 10 mg í 10 vikur áður en rannsóknin hófst.

Hópurinn sem fékk saxagliptin 5 mg sem viðbót við dapagliflozin 10 mg og metformin náði tölfraðilega marktækt (p -gildi $<0,0001$) meiri lækkun á HbA1c borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu sem viðbót við dapagliflozin plús metformin eftir 24 vikur (sjá töflu 2). Áhrifin á HbA1c sem sáust í viku 24 héldust að viku 52. Í viku 52 voru aðlagðar meðaltals breytingar frá upphafsgildi á HbA1c í hópnum sem fékk saxagliptin og dapagliflozin plús metformin $-0,38\%$ (95% CI: $-0,53$; $-0,22$) og hjá hópnum sem fékk lyfleysu og dapagliflozin plús metformin $0,05\%$ (95% CI: $-0,11$; $0,20$). Munurinn á aðlagðri meðaltals breytingu frá upphafsgildi að viku 52 milli meðferðarhópanna var $-0,42\%$ [95% CI: $-0,64$; $-0,20$].

Tafla 2. Breyting á HbA1c frá upphafsgildi í viku 24, gögn eftir neyðarmeðferð ekki talin með, fyrir slembiræðaða einstaklinga – rannsóknir MB102129 og CV181168

| Verkunar- breytur | Klínískar rannsóknir á viðbót við meðferð | | | |
|--|--|---|---|---|
| | Rannsókn MB102129 | | Rannsókn CV181168 | |
| | Dapagliflozin 10 mg bætt við saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†] | Lyfleysa + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†] | Saxagliptin 5 mg bætt við dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†] | Lyfleysa + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†] |
| HbA1c (%) í viku 24* | | | | |
| Upphafsgildi (meðaltal) | 8,24 | 8,16 | 7,95 | 7,85 |
| Breyting frá upphafsgildi (aðlagð meðaltal [‡]) (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) |
| Munur á áhrifum á HbA1c Aðlagð meðaltal (95% CI) p -gildi | -0,72 (-0,91; -0,53) $< 0,0001$ | | -0,35 (-0,52; -0,18) $< 0,0001$ | |

* LRM = Langsníðsgreining með endurteknum mælingum (gögn frá því fyrir neyðarmeðferð notuð).

[†] N er fjöldi slembiræðaðra og meðhöndlaðra sjúklinga með upphafsgildi og a.m.k. 1 gildi mælingar á verkun eftir upphafsgildi.

[‡] Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að upphafsgildi.

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c $< 7\%$ í rannsókn MB102129 og rannsókn CV181168

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c $< 7,0\%$ í viku 24 í rannsókn á viðbótarmeðferð dapagliflozins 10 mg við saxagliptin 5 mg plús metformin var hærra hjá hópnum sem fékk dapagliflozin 10 mg og saxagliptin 5 mg plús metformin $38,0\%$ (95% CI [30,9; 45,1]) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu plús saxagliptin 5 mg plús metformin $12,4\%$ (95% CI [7,0; 17,9]). Áhrifin á HbA1c sem sáust í viku 24 héldust að viku 52. Aðlagð hlutfall einstaklinga með HbA1c $< 7,0\%$ í viku 52 var $29,4\%$ hjá hópnum sem fékk dapagliflozin og saxagliptin plús metformin og $12,6\%$ hjá hópnum sem fékk lyfleysu og saxagliptin plús metformin. Aðlagður hlutfallsmunur í viku 52 milli meðferðarhópanna var $16,8\%$.

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c $< 7\%$ í viku 24 á viðbótarmeðferð með saxagliptini 5 mg við dapagliflozin 10 mg plús metformin var hærra hjá hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin $35,3\%$ (95% CI [28,2; 42,2]) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu plús dapagliflozin 10 mg plús metformin $23,1\%$ (95% CI [16,9; 29,3]). Áhrifin á HbA1c sem sáust í viku 24 héldust að viku 52. Aðlagð hlutfall einstaklinga með HbA1c $< 7,0\%$ í viku 52 var $29,3\%$ hjá

hópnum sem fékk saxagliptin og dapagliflozin plús metformin og 13,1% hjá hópnum sem fékk lyfleysu og dapagliflozin plús metformin. Aðlagður hlutfallsmunur í viku 52 milli meðferðarhópanna var 16,2%.

Meðferð með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á metformini

Samtals 534 fullorðnir sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn á blóðsykri á metformini einu og sér ($HbA1c \geq 8\%$ og $\leq 12\%$) tóku þátt í þessari 24 vikna slembuðu, tvíblindu samanburðarrannsókn til að sýna yfirburði, með virku samanburðarlyfi, til að bera saman samsetninguna saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg bætt samhliða við metformin, við samsetninguna saxagliptin 5 mg (DDP-hemill) eða dapagliflozin 10 mg (SGLT-2 hemill) bætt við metformin. Meðferðarhóparnir voru í hlutfallslega góðu jafnvægi með tilliti til lýðfræðilegra þátta, einstaklingssérkenna, sjúkdómseinkenna og sjúkrasögu. Meðalaldur var 53,8 ár og 49,8% sjúklinga voru konur. Meðaltími sem sykursýki af tegund 2 hafði varað við skráningu í rannsókn var 7,6 ár, meðaltals $HbA1c$ í upphafi var 8,94% og sjúklingar höfðu verið á stöðugum skammti af metformini (1.500 mg eða meira á dag) í a.m.k. 8 vikur fyrir skimunarheimsókn. Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur tvíblindum meðferðarhópum og fengu saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg til viðbótar við metformin, saxagliptin 5 mg og lyfleysu til viðbótar við metformin eða dapagliflozin 10 mg og lyfleysu til viðbótar við metformin.

Hópurinn sem fékk saxagliptin og dapagliflozin náði marktækt meiri lækkun á $HbA1c$ borið saman við hvort sem var saxagliptin hópinn eða dapagliflozin hópinn eftir 24 vikur (sjá töflu 3).

Tafla 3. $HbA1c$ í viku 24 í samanburðarrannsókn með virku lyfi sem bar saman samsetninguna saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg sem viðbót samhliða metformini við annaðhvort saxagliptin 5 mg eða dapagliflozin 10 mg sem viðbót við metformin

| Verkunarbreitur | Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†] | Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 [†] | Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†] |
|---|--|--|---|
| $HbA1c$ (%) í viku 24[*] | | | |
| Upphafsgildi (meðaltal) | 8,93 | 9,03 | 8,87 |
| Breyting frá upphafsgildi (aðlagð meðaltal [‡]) (95% öryggisbil [CI]) | -1,47 (-1,62, -1,31) | -0,88 (-1,03, -0,72) | -1,20 (-1,35, -1,04) |
| Munur frá saxagliptin + metformin (aðlagð meðaltal [‡]) (95% CI) | -0,59 [§] (-0,81, -0,37) | - | - |
| Munur frá dapagliflozin + metformin (aðlagð meðaltal [‡]) (95% CI) | -0,27 [¶] (-0,48, -0,05) | - | - |

* LRM = Langsniðsgreining með endurteknum mælingum, gögn frá því fyrir neyðarmeðferð notuð.

[†] Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar.

[‡] Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að upphafsgildi.

[§] p-gildi < 0,0001.

[¶] p-gildi = 0,0166.

Meirihluti sjúklinganna í þessari rannsókn voru með upphafsgildi $HbA1c > 8\%$ (sjá töflu 4). Samsetningin saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg bætt við metformin sýndi með samkvæmni meiri lækkun á $HbA1c$ óháð upphafsgildi $HbA1c$, borið saman við saxagliptin 5 mg eða dapagliflozin 10 mg hvoru um sig bættu við metformin. Í sérstakri fyrirfram skilgreindri greiningu undirhópa var meðallækkun frá upphafsgildi $HbA1c$ yfirleitt meiri hjá sjúklingum með hærra upphafsgildi $HbA1c$.

Tafla 4. Greining HbA1c hjá undirhópum eftir upphafsgildi HbA1c við viku 24 hjá slembiröðuðum einstaklingum

| Meðferðir | Aðlöguð meðaltalsbreyting frá upphafi eftir upphafsgildi HbA1c | | |
|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | < 8,0% | ≥ 8% til < 9,0% | ≥ 9,0% |
| Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin Aðlöguð meðaltalsbreyting frá upphafi (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) |
| Saxagliptin + Metformin Aðlöguð meðaltalsbreyting frá upphafi (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 Aðlöguð meðaltalsbreyting frá upphafi (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 = fjöldi einstaklinga með upphafsgildi og gildi við viku 24.

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c < 7%

Af sjúklingum í hópnum sem fékk samsetninguna saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg voru 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) sem náðu gildum HbA1c lægri en 7% samanborið við 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) sjúklinga í hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg og 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) sjúklinga í hópnum sem fékk dapagliflozin 10 mg við viku 24.

Meðferð með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg borið saman við glimepirid hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á metformini

Í 52 vikna slembaðri, tvíblindri rannsókn með virkum samanburði og samsíða hópum með blinduðu 104 vikna framhlengingartímabili var saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin til inntöku einu sinni á dag borið saman við glimepirid (sulfonylurealyf) títrað upp í 1-6 mg plús lyfleysa með metformini einu sinni á dag, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c ≥ 7,5% og ≤ 10,5%) á metformini einu og sér. Sjúklingar á glimepiridi/lyfleysu skammti voru títraðir upp með upphafsskammti 1 mg á dag í 12 vikur að ákjósanlegustu áhrifum á blóðsykur (fastandi blóðsykur < 6,1 mmól/l) eða hæsta skammti sem þoldist. Síðan var glimepirid/lyfleysu skammti haldið stöðugum nema við títrun niður til að fyrirbyggja blóðsykursföll.

Í viku 52 var aðlöguð meðaltalsbreyting á HbA1c frá upphafsgildi -1,35% fyrir hópinn sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin (N=218), samanborið við -0,98% fyrir hópinn sem fékk glimepirid plús metformin (N=212) (mismunur -0,37%, 95% CI [-0,57, -0,18], p < 0,001).

Meðferð með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg samanborið við glargininsúlín hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformini með eða án sulfonylurealyfs.

Slembuð, opin klínísk rannsókn með virkum samanburði og samsíða hópum sem stóð yfir í 24 vikur með 28-vikna framhaldstímabili bar saman saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin til inntöku einu sinni á dag með eða án sulfonylurealyfs við títrað glargininsúlín gefið undir húð plús metformin með eða án sulfonylurealyfs, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c ≥ 8,0% og ≤ 12,0%).

Í viku 24 var aðlöguð meðaltalsbreyting á HbA1c frá upphafsgildi -1,67% fyrir hópinn sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin með eða án sulfonylurealyfs (N=319), sem var ekki lakari en breytingin -1,54% í hópnum sem fékk glargininsúlín plús metformin með eða án sulfonylurealyfs (N=312) (mismunur -0,13%, 95% CI [-0,30, 0,03]).

Líkamsþyngd

Samsett meðferð með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg samanborið við glimepirid hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformini einu og sér leiddi til tölfraðilega marktæks munar á meðalbreytingu á líkamsþyngd í viku 52. Aðlöguð meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var -3,11 kg (95% CI [-3,65; -2,57]) fyrir hópinn sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin og 0,95 kg (95% CI [0,38; 1,51]) fyrir hópinn sem fékk glimepirid og metformin. Munurinn á meðallíkamsþyngd milli meðferðarhópa var -4,06 kg (95% CI [-4,84; -3,28] p < 0,001) í viku 52.

Samsett meðferð með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg plús metformin með eða án sulfonylurealyfs samanborið við meðferð með glargininsúlín plús metformin með eða án sulfonylurealyfs leiddi til marktæks munar á breytingu á líkamsþyngd í viku 24. Meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var -1,50 kg (95% CI [-1,89; -1,11]) hjá hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin samanborið við 2,14 kg (95% CI [1,75; 2,54]) hjá hópnum sem fékk glargininsúlín plús metformin. Munurinn á meðallíkamsþyngd milli meðferðarhópa var -3,64 kg (95% CI [-4,20; -3,09] p < 0,001).

Í rannsókninni á samhliðaviðbót saxagliptins og dapagliflozins var aðlöguð meðaltalsbreyting á líkamsþyngd frá upphafsgildi við viku 24 (gögn eftir neyðarmeðferð ekki talin með) -2,05 kg (95%CI [-2,52; -1,58]) hjá hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin og -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) hjá hópnum sem fékk dapagliflozin 10 mg plús metformin, á meðan engin breyting var hjá hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg plús metformin (0,00 kg) (95%CI [-0,48; 0,49]).

Blóðþrýstingur

Í rannsókn MB102129 og rannsókn CV181168 leiddi meðferð með Qtrilmet til breytinga frá upphafsgildi á slagbilsblóðþrýstingi á bilinu -1,3 til -2,2 mmHg og á þanbilsblóðþrýstingi á bilinu -0,5 til -1,2 mmHg vegna vægra þvagræsandi áhrifa Qtrilmet. Þessi vægu blóðþrýstingslækkandi áhrif voru svipuð allan tímann og svipaður fjöldi þátttakenda var með slagbilsblóðþrýsting < 130 mmHg eða þanbilsblóðþrýsting < 80 mmHg í viku 24 í meðferðarhópnum.

Í rannsókninni sem bær saman samhliðameðferð með saxagliptini og dapagliflozini við glimepirid hjá sjúklingum sem voru með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformini einu og sér, var minnkun í slagbilsblóðþrýstingi í viku 52 í hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plús metformin (-2,6 mmHg 95% CI [-4,4; -0,8]) meiri en hjá hópnum sem fékk glimepirid plús metformin (1,0 mmHg 95% CI [-0,9; 2,9]). Munurinn á meðaltals slagbilsblóðþrýstingi milli meðferðarhópanna var -3,6 mmHg (95% CI [-6,3; -1,0] p = 0,007).

Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis

Í safngreiningu á öryggi var greint frá aukaverkunum frá hjarta og æðum sem voru staðfest hjarta- og æðatilfelli hjá alls 1,0% einstaklinga í hópnum sem fékk saxagliptin plús dapagliflozin plús metformin, 0,6% í hópnum sem fékk saxagliptin plús metformin og 0,9% í hópnum sem fékk dapagliflozin plús metformin.

Metformin

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af nákvæmri blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir sjúklinga í yfirþyngd sem fengu metformin eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkitengdum fylgikvillum hjá metforminhópi (29,8 tilvik/1000 sjúklingaár) samanborið við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1000 sjúklingaár), $p=0,0023$, og samanborið við sameinuðu hópana á meðferð með sulfonylurealyfi og insúlíni einu og sér (40,1 tilvik/1000 sjúklingaár), $p=0,0034$;
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkitengdum dauðsföllum: metformin 7,5 tilvik/1000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1000 sjúklingaár, $p=0,017$;
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformin 13,5 tilvik/1000 sjúklingaár samanborið við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1000 sjúklingaár ($p=0,011$), og samanborið við sameinuðu hópana á meðferð með sulfonylurealyfi og insúlíni einu og sér 18,9 tilvik/1000 sjúklingaár ($p=0,021$);
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformin 11 tilvik/1000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1000 sjúklingaár, ($p=0,01$).

SAVOR rannsóknin (saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with Diabetes Mellitus - thrombolysis in myocardial infarction)

SAVOR rannsóknin var langtímarannsókn um áhrif á hjarta- og æðasjúkdóma með 16.492 sjúklingum með $HbA1c \geq 6,5\%$ og $< 12\%$ (12.959 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm; 3.533 eingöngu með fleiri en einn áhættuþátt) sem var slembraðað og fengu saxagliptin ($n=8.280$) eða lyfleysu ($n=8.212$) sem viðbót við viðtekna grunnmeðferð við $HbA1c$ og áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Meðtaldir í rannsóknarþýðinu voru þátttakendur ≥ 65 ára ($n=8.561$) og ≥ 75 ára ($n=2.330$) með eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi ($n=13.916$) sem og miðlungsmikið skerta ($n=2.240$) eða verulega skerta ($n=336$) nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur öryggis (ekki lakari) og verkunar (yfirburðir) var samsettur endapunktur sem fól í sér tímann fram að fyrsta tilviki einhverra eftirfarandi meiriháttar aukaverkana, sem tengjast hjarta- og æðasjúkdómum (MACE): Dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep án dauðsfalls eða blóðþurrðarslag án dauðsfalls.

Eftir eftirfylgni í allt að 2 ár að meðaltali, náðist aðalendapunktur varðandi öryggi sem sýndi að saxagliptin eykur ekki áhættu hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, samanborið við lyfleysu, þegar það var gefið sem viðbót við grunnmeðferð.

Enginn ávinningur sást fyrir MACE eða dauða af öllum orsökum.

Tíðni annars þáttar af samsettu aukaendapunkti, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, var hærri í saxagliptinhópnum (3,5%) en hjá lyfleysuhópnum (2,8%), með tölulega marktækni lyfleysuhópnum í hag [$HR=1,27$; (95% CI 1,07, 1,51); $P=0,007$]. Ekki var hægt með öruggum hætti að greina þá klínísku þætti sem höfðu forspárgildi hvað varðar aukna hlutfallslega áhættu við saxagliptinmeðferð. Hægt var að greina þá þátttakendur sem voru í aukinni hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, óháð meðferðarhópi, á þekktum áhættuþáttum hjartabilunar, svo sem sögu um hjartabilun við upphaf rannsóknar eða skerta nýrnastarfsemi. Þó voru þátttakendur, sem fengu saxagliptin og voru með sögu um hjartabilun eða skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar, ekki í aukinni hættu miðað við þá sem fengu lyfleysu gagnvart samsettu aðal- eða aukaendapunktunum eða dauða af öllum orsökum.

Annar aukaendapunktur, dauði af öllum orsökum, var með tíðnina 5,1% í saxagliptinhópnum og 4,6% í lyfleysuhópnum. Tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma var svipuð í meðferðarhópunum. Tölulegt ójafnvægi var á tíðni dauðsfalla ekki af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma, fleiri tilvik komu fram með saxagliptini (1,8%) en lyfleysu (1,4%) [$HR=1,27$; (95% CI 1,00, 1,62); $P=0,051$].

Dapagliflozin

Allsherjargreining á tilvikum sem tengdust hjarta og æðakerfi var gerð í klínísku rannsóknarferlinu. Í klínísku rannsóknarferlinu voru 34,4% þátttakenda með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm (háþrýstingur undanskilinn) við upphaf og 67,9% voru með háþrýsting. Við samanburð dapagliflozins við samanburðarmeðferð var áhættuhlutfall 0,79 (95% CI: 0,58; 1,07), sem gefur til kynna að í þessari greiningu tengist meðferð með dapagliflozini ekki aukinni áhættu, með tilliti til hjarta og æðakerfis,

hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Áhættuhlutfall fyrir dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilaslags var 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Qtrilmet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Jafngildi hefur verið staðfest milli Qtrilmet tafna og einstakra þátta (metformin forðalyfs, saxagliptins og dapagliflozins) hjá heilbrigðum einstaklingum við lyfjagjöf eftir máltíð.

Frásög

Metformin: Eftir stakan skammt til inntöku af metformin forðatöflum er C_{max} með miðgildi 7 klst. og á bilinu 4 til 8 klst. Umfang frásogs metformins (mælt samkvæmt AUC) frá metformin forðatöflum jókst u.þ.b. um 50% við gjöf með fæðu. Fæða hafði engin áhrif á C_{max} og T_{max} fyrir metformin.

Saxagliptin: Saxagliptin frásogaðist hratt eftir inntöku á fastandi maga og náðist hámarksþéttni (C_{max}) saxagliptins eftir 2 klst. og aðalumbrotsefnisins eftir 4 klst. (T_{max}). C_{max} og AUC gildi saxagliptins og aðalumbrotsefnisins hækkuðu í réttu hlutfalli við aukningu saxagliptin skammtsins og þetta skammtahlutfall sást við allt að 400 mg skammta. Eftir inntöku 5 mg staks skammts af saxagliptini hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var meðalgildi AUC í plasma 78 ng klst./ml fyrir saxagliptin og 214 ng klst./ml fyrir aðalumbrotsefnið. Samsvarandi gildi fyrir C_{max} í plasma voru 24 ng/ml og 47 ng/ml. Breytileikastuðlar (coefficients of variation) milli einstaklinga fyrir C_{max} og AUC saxagliptins voru lægri en 12%.

Dapagliflozin: Dapagliflozin frásogaðist hratt og vel eftir inntöku. Hámarksþéttni dapagliflozins í plasma (C_{max}) náðist yfirleitt innan 2 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Margfeldismeðaltal (geometric mean) C_{max} fyrir dapagliflozin við jafnvægi eftir 10 mg skammta af dapagliflozini einu sinni á sólarhring var 158 ng/ml og AUC_{τ} var 628 ng klst./ml. Nýting dapagliflozins eftir inntöku 10 mg skammts er 78%. Fæða hefur tiltölulega lítil áhrif á lyfjahlvörf dapagliflozins hjá heilbrigðum einstaklingum. Lyfjagjöf með fituríki máltíð minnkar C_{max} dapagliflozins um allt að 50% og lengir T_{max} um u.þ.b. 1 klst., en breytir ekki AUC borið saman við í fastandi ástandi. Þessar breytingar eru ekki taldar vera klínískt mikilvægar.

Dreifing

Metformin: Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst nokkurn veginn á sama tíma. Rauðu blóðkornin mynda líklega viðbótardreifingarhólf. Meðaldreifingarúmmál, V_d er á bilinu 63-276 l.

Saxagliptin: Próteinbinding saxagliptins og aðalumbrotsefnis þess *in vitro* í sermi manna er hverfandi. Því er ekki gert ráð fyrir að breytingar á próteingildum í blóði vegna sjúkdómsástands (t.d. skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi) hafi áhrif á dreifingu saxagliptins. Dreifingarrúmmál saxagliptins var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin er um það bil 91% próteinbundið. Próteinbinding breyttist ekki við mismunandi sjúkdómsástand (t.d. skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi). Meðaldreifingarrúmmál dapagliflozins við jafnvægi var 118 lítrar.

Umbrot

Metformin: Metformin skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst hjá mönnum.

Saxagliptin: Umbrot saxagliptins verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Helsta virka umbrotsefni saxagliptins, 5-OH-saxagliptin, er líka sértækur, afturkræfur, DPP-4 samkeppnishemill, með helming virkni saxagliptins.

Í rannsóknum *in vitro* hafa hvorki saxagliptin né umbrotsefni þess hamlað CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4, né örvað CYP1A2, 2B6, 2C9 eða 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin umbrotnar ítarlega, aðallega í umbrotsefnið dapagliflozin 3-O-glúkuroníð, sem er óvirkt umbrotsefni. Dapagliflozin 3-O-glúkuroníð eða önnur umbrotsefni stuðla ekki að lækkun glúkósa. Myndun dapagliflozin 3-O-glúkuroníðs verður fyrir tilstilli UGT1A9 ensíms í lifur og nýrum og umbrot fyrir tilstilli CYP voru minniháttar úthreinsunarleið hjá mönnum.

Í rannsóknum *in vitro* hefur dapagliflozin hvorki hamlað cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né örvað CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Því er ekki búist við því að dapagliflozin breyti úthreinsun af völdum umbrota hjá samhlíða gefnum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Brotthvarf

Metformin: Nýrnaúthreinsun metformins er > 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformin skiljist út með gaukulsíun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Saxagliptin: Meðalhelmingunartími saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess í plasma ($t_{1/2}$) eru 2,5 klst. og 3,1 klst. í sömu röð, og meðalgildi $t_{1/2}$ fyrir DPP-4 hömlun í plasma var 26,9 klst. Saxagliptin útskilst bæði um nýru og lifur. Eftir stakan 50 mg skammt af ^{14}C -saxagliptini, voru 24% af skammtinum útskilin í þvagi sem saxagliptin, 36% sem aðalumbrotsefni þess og 75% útskildust af heildargeislavirkninni. Meðalnýrnaúthreinsun saxagliptins (~230 ml/mín.) var meiri en áætlaður meðalgaukulsíunarhraði (~120 ml/mín.), sem bendir til einhvers virks útskilnaðar um nýru.

Dapagliflozin: Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) fyrir dapagliflozin í plasma var 12,9 klst. eftir inntöku staks skammts af dapagliflozini 10 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltal heildarúthreinsunar dapagliflozins eftir gjöf í æð var 207 ml/mín. Dapagliflozin og skyld umbrotsefni skiljast aðallega út með þvagi og minna en 2% skiljast út sem óbreytt dapagliflozin.

Línulegt/ólínulegt samband

Metformin: Við jafnyægi eru AUC og C_{\max} minni en svo að vera í réttu hlutfalli við skammtinn fyrir metformin forðalyf við skammta á bilinu 500 mg til 2.000 mg gefna einu sinni á sólarhring

Saxagliptin: C_{\max} og AUC saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess jókst í réttu hlutfalli við skammt saxagliptins. Ekki sást veruleg uppsöfnun saxagliptins eða helsta umbrotsefnis þess við endurtekna skammta einu sinni á sólarhring við neinar skammtastærðir. Úthreinsun saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess var hvorki skammta- né tímaháð yfir 14 daga tímabil þar sem saxagliptin var gefið einu sinni á sólarhring í skömmtum á bilinu 2,5 mg til 400 mg.

Dapagliflozin: Útsetning fyrir dapagliflozini jókst í réttu hlutfalli við aukinn dapagliflozin skammt, á skammtabilinu 0,1 til 500 mg og lyfjahlvörf breyttust ekki með tíma við endurtekna daglega skammta í allt að 24 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Metformin: Fyrirliggjandi upplýsingar um einstaklinga með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi eru takmarkaðar og ekki var hægt að framkvæma áreiðanlegt mat á altækri útsetningu fyrir metformini

samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst helmingunartími metformins í plasma og blóði og nýrnaúthreinsun minnkar, sem leiðir til hækkaðra gilda metformins í plasma (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Saxagliptin: Eftir gjöf staks skammts af saxagliptini hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi (eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, ESRD), flokkað eftir kreatínín úthreinsun, var meðaltalsgildi AUC fyrir saxagliptin 1,2- og allt að 2,1- og 4,5-falt hærra, í sömu röð, en gildi AUC hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Gildi AUC fyrir 5-OH-saxagliptin hækkuðu einnig. Stig skerðingar nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á C_{max} fyrir saxagliptin eða aðalumbrotsefni þess.

Dapagliflozin: Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun íohexols úr plasma), 32%, 60%, og 87% hærra, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24-klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Metformin hýdróklóríð: Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum metformins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Saxagliptin: Hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A), í meðallagi mikið (Child-Pugh flokkur B) eða verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi var útsetning fyrir saxagliptini 1,1, 1,4 og 1,8 sinnum meiri, talið í sömu röð, og útsetning fyrir BMS-510849 (umbrotsefni saxagliptins) var 22%, 7% og 33% minni, talið í sömu röð, en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Dapagliflozin: Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B) var meðal C_{max} dapagliflozins allt að 12% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36% hærra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var meðal C_{max} dapagliflozins 40% hærra og meðal AUC dapagliflozins 67% hærra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhóp.

Aldraðir

Metformin hýdróklóríð: Takmarkaðar upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á lyfjahvörfum metformins hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum benda til þess að heildarúthreinsun metformins úr plasma sé minnkuð, helmingunartíminn sé lengdur og C_{max} sé hækkað, borið saman við heilbrigða unga einstaklinga. Miðað við þessar upplýsingar virðist breytingin á lyfjahvörfum metformins með aldri fyrst og fremst eiga sér stað vegna breytinga á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Saxagliptin: AUC gildi saxagliptins var um 60% hærra hjá öldruðum sjúklingum (65-80 ára) en hjá ungum sjúklingum (18-40 ára). Þetta er ekki talið hafa klíniska þýðingu.

Dapagliflozin: Engin klínískt mikilvæg aukning er á útsetningu, byggt eingöngu á aldri, hjá einstaklingum allt að 70 ára. Hins vegar má búast við aukinni útsetningu vegna aldurstengdrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir varðandi útsetningu hjá sjúklingum > 70 ára.

Kyn

Metformin hýdróklóríð: Lyfjavarfabreytur metformins breyttust ekki marktækt milli heilbrigðra einstaklinga og sjúklinga með sykursýki af tegund 2 við greiningu eftir kyni (karlar=19, konur=16).

Einnig voru blóðsykurslækkandi áhrif metformins sambærileg hjá körlum og konum í klínískum samanburðarránsóknum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Saxagliptin: Gildi altækrar útsetningar fyrir saxagliptin voru u.þ.b. 25% hærrí hjá konum. Enginn klínískt mikilvægur munur sást á lyfjahvörfum saxagliptins milli karla og kvenna.

Dapagliflozin: Meðal AUC_{ss} fyrir dapagliflozin hjá konum var metið vera um 22% hærrí en hjá körlum.

Kynþáttur

Metformin hýdróklóríð: Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvarfabreytum metformins hvað varðar kynþátt.

Saxagliptin: Kynþáttur var ekki skilgreind tölfraðilega mikilvæg breyta varðandi úthreinsun saxagliptins og umbrotsefna.

Dapagliflozin: Enginn munur sem hafði klíníska þýðingu var á altækri útsetningu milli hvíttra, þeldökkra og Asíubúa.

Líkamsþyngd

Saxagliptin: Líkamsþyngd hafði væg áhrif á útsetningu fyrir saxagliptini og er hún ekki talin hafa klíníska þýðingu. Konur voru með u.þ.b. 25% hærrí gildi altækrar útsetningar fyrir saxagliptini, þessi munur er ekki talinn hafa klíníska þýðingu.

Dapagliflozin: Útsetning fyrir dapagliflozini minnkaði með aukinni líkamsþyngd. Því getur útsetning hjá léttum sjúklingum verið nokkuð meiri og útsetning hjá þyngri sjúklingum verið nokkuð minni. Hins vegar var munur á útsetningu ekki talinn hafa klíníska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um metformin, saxagliptin og dapagliflozin benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Saxagliptin: Saxagliptin olli afturkræfum skemmdum á húð (hrúðri, sármyndunum og drepri) á útlimum (skotti, tám, pung og/eða nefi) hjá cynomolgus öpum. Mörk þess að húðskemmdirnar komi ekki fram (no effect level [NOEL]) eru 1 til 2 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess, talið í sömu röð, við ráðlagðan 5 mg/sólarhring skammt fyrir menn. Klínískt mikilvægi húðskemmda er ekki þekkt og húðskemmdir hafa ekki sést hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá ónæmistengdum tilvikum með minniháttar vefjastækkun í eitlavef án íferðar, í milta, eitlum og beinmerg án afleiðinga, hjá öllum tegundum þar sem útsetning, frá 7 sinnum meiri en samsvarar ráðlögðum skammti fyrir menn, hefur verið prófuð.

Saxagliptin olli eiturverkunum í meltingarfærum hunda, þ.m.t. blóðugum/slímugum saur og garnakvilla við stærri skammta þar sem NOEL var 4 og 2 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefni þess miðað við ráðlagða skammta fyrir menn, talið í sömu röð. Áhrif á líkamsþunga afkvæma sáust fram á dag 92 eftir got hjá kvendýrum og dag 120 hjá karldýrum.

Engar forklínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með metformin/saxagliptin/dapagliflozin samsetningunni.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Metformin: Dýratilraunir með metformini benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn hvað varðar þungun eða þroska fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Saxagliptin: Saxagliptin hefur áhrif á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum við stóra skammta sem valda greinilegum eiturverkunum. Engar vanskapanir áttu sér stað af völdum saxagliptins hjá rottum og kaninum, óháð skammti. Við stóra skammta hjá rottum olli saxagliptin minnkaðri beinmyndun (þroskunarleg seinkun) í mjaðmagrind hjá rottufóstrum og minnkaðri þyngd fósturs (þar sem móðir varð fyrir eiturverkunum), þar sem NOEL var 303 og 30 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, miðað við ráðlagðan skammt fyrir menn. Hjá kaninum voru áhrif saxagliptins takmörkuð við minniháttar breytingar á beinagrind sem greindust aðeins eftir skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina (NOEL 158 og 224 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við ráðlagðan skammt fyrir menn). Í rannsókn á rottufóstrum fyrir og eftir got olli saxagliptin skertri fæðingarþyngd unga við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina, þar sem NOEL var 488 og 45 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við ráðlagðan skammt fyrir menn. Áhrif á líkamspunga afkvæma sáust fram á dag 92 eftir fæðingu hjá kvendýrum og dag 120 hjá karldýrum.

Dapagliflozin: Bein lyfjagjöf dapagliflozins hjá ungum rottum sem eru nýhættar á spena og óbein útsetning á síðari hluta meðgöngu (tímabil sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hvað varðar nýrnáþroska hjá mönnum) og þegar ungar eru á spena, tengjast hvert fyrir sig aukinni tíðni og/eða umfangi útvíkkana á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum hjá afkvæmum.

Í rannsókn á ungum rottum, þegar dapagliflozin var gefið ungum rottum frá aldrinum 21 daga til 90 daga, var greint frá útvíkkunum á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum (með skammtaháða aukningu í þyngd nýrna og greinanlega nýrnastækkun) við allar skammtastærðir; útsetning í rottuungum við lægsta skammt sem prófaður var, var ≥ 15 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt. Útvíkkarir á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum sem komu fram hjá ungum rottum voru ekki gengnar að fullu til baka 1 mánuði eftir að lyfjagjöf var hætt.

Dapagliflozin var gefið ungafullum rottum frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir í legi (*in utero*) og meðan þeir voru á spena. Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (við útsetningu fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum sem var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækun á þyngd unga, og komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (útsetning hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum meiri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækun líkamspýngdar og skerta fæðuneyslu við skammtagjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), eru tengd altækri útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærri en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs hjá kaninum olli dapagliflozin hvorki eiturverkunum hjá móður né á þroska við alla skammta sem prófaðir voru; við stærsta skammtinn sem var prófaður var útsetning 1.191-falt hærri en sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum. Hjá rottum hafði dapagliflozin hvorki banvæn áhrif á fóstur né venskapandi áhrif við útsetningu sem var allt að 1.441-falt sú útsetning sem sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Carmellosi-natríum (E466)

Crospovidon (E1202)
Hypromellosi (E464)
Laktósi
Magnesíumsterat (E470b)
Sellulósi, örkristallaður (E460i)
Kísiltvíoxíð af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type) (E551)

Filmuhúð

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

Makrogol (E1521)
Poly(vinyl alkóhól) (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

Makrogol (E1521)
Poly(vinyl alkóhól) (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Svart járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/PCTFE/ál þynnur
Geymsluþol: 2 ár

PA/ál/PVC-ál þynnur
Geymsluþol: 30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

PVC/PCTFE/ál þynnur
Geymið við lægni hita en 30°C.

PA/ál/PVC-ál þynnur
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PCTFE/ál þynnur
Pakkningar með 14, 28, 56 og 196 töflum með breyttan losunarhraða í dagatalsþynnum.
Pakkningar með 14, 28, 56, 60 og 196 töflum með breyttan losunarhraða í þynnum.

PA/ál/PVC-ál þynnur
Pakkningar með 14, 28, 56, 60 og 196 töflum með breyttan losunarhraða í þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

PVC/PCTFE/ál þynna

EU/1/19/1401/001 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/002 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/003 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/004 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/005 196 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/006 14 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/007 28 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/008 56 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/009 196 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)

PA/ál/PVC/ál þynna

EU/1/19/1401/010 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/011 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/012 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/013 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/014 196 töflur með breyttan losunarhraða

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða

PVC/PCTFE/ál þynna

EU/1/19/1401/015 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/016 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/017 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/018 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/019 196 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/020 14 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/021 28 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/022 56 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/023 196 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)

PA/ál/PVC/ál þynna

EU/1/19/1401/024 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/025 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/026 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/027 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/028 196 töflur með breyttan losunarhraða

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. nóvember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.sérlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða
metformin hýdróklóríð/saxagliptin/dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 850 mg af metformin hýdróklóríði, saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozin propandiol einhýdrat sem jafngildir 5 mg dapagliflozin.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur með breyttan losunarhraða.

14 töflur með breyttan losunarhraða
28 töflur með breyttan losunarhraða
56 töflur með breyttan losunarhraða
60 töflur með breyttan losunarhraða
196 töflur með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

PVC/PCTFE/ál þynnur:
Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

PVC/PCTFE/ál þynna

EU/1/19/1401/001 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/002 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/003 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/004 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/005 196 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/006 14 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/007 28 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/008 56 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/009 196 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)

PA/ál/PVC/ál þynna

EU/1/19/1401/010 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/011 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/012 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/013 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/014 196 töflur með breyttan losunarhraða

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNUR**

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða metformin hýdróklóríð/saxagliptin/dapagliflozin/

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 1.000 mg af metformin hýdróklóríði, saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozin propandiól einhýdrat sem jafngildir 5 mg dapagliflozin.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur með breyttan losunarhraða.

14 töflur með breyttan losunarhraða
28 töflur með breyttan losunarhraða
56 töflur með breyttan losunarhraða
60 töflur með breyttan losunarhraða
196 töflur með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

PVC/PCTFE/ál þynnur:
Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PVC/PCTFE/ál þynna

EU/1/19/1401/015 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/016 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/017 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/018 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/019 196 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/020 14 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/021 28 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/022 56 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)
EU/1/19/1401/023 196 töflur með breyttan losunarhraða (dagatalsþynna)

PA/ál/PVC/ál þynna

EU/1/19/1401/024 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/025 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/026 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/027 60 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/19/1401/028 196 töflur með breyttan losunarhraða

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða
metformin hýdróklóríð/saxagliptin/dapagliflozin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Qtrilmet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Qtrilmet
3. Hvernig nota á Qtrilmet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Qtrilmet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Qtrilmet og við hverju það er notað

Qtrilmet inniheldur virku efnin metformin, saxagliptin og dapagliflozin. Hvert um sig tilheyrir lyfjaflokki sem kallast „sykursýkislyf til inntöku“. Lyfið er tekið inn um munn til þess að meðhöndla sykursýki og hvert virku efnanna verkar á mismunandi hátt til þess að meðhöndla sjúkdóminn.

Þetta lyf er við tegund sykursýki sem nefnist „sykursýki af tegund 2“.Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 framleiðir brisið ekki nóg af insúlíni eða líkaminn getur ekki notað almennilega það insúlín sem hann framleiðir. Þetta veldur miklu magni af sykri (glúkósa) í blóðinu. Lyfin þrjú í Qtrilmet lækka magn sykurs í blóðinu með því að valda því að hann er tekinn upp inn í frumur eða skilinn út úr líkamanum með því.

Qtrilmet má eingöngu gefa fullorðnum, 18 ára og eldri. Það er notað þegar önnur sykursýkislyf til inntöku ásamt mataræði og hreyfingu, ná ekki að stjórna sykursýkinni nægilega vel. Hægt er að taka það eitt og sér eða samhliða annarri tegund sykursýkislyfs sem kallast sulfonylurealyf.

2. Áður en byrjað er að nota Qtrilmet

Ekki má nota Qtrilmet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir metformini, saxagliptini, dapagliflozini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við öðrum lyfjum sem eru notuð til að stjórna blóðsykrinum, nánar tiltekið:
 - o gliptinum (eða DPP-4 hemlum) - eins og alogliptin, linagliptin og sitagliptin eða,
 - o gliflozinum (eða SGLT-2 hemlum) - eins og canagliflozin og empagliflozin;
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, með:
 - o alvarlegri blóðsykurshækkun (mjög háum blóðsykri),
 - o ógleði, uppköstum, niðurgangi, hröðu þyngdartapi,
 - o mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir),

- ketónblóðsýringu, þegar efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti;
- ef þú hefur einhvern tíma verið í sykursýkidái (diabetic coma);
- ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi;
- ef þú ert með alvarlega sýkingu;
- ef þú hefur tapað miklum vökva úr líkamanum (vökvaskortur) - vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs, eða ef þú hefur kastað upp nokkrum sinnum í röð (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ hér á eftir);
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með hjartabilun eða alvarlegar blóðrásartruflanir eða öndunarerfiðleika;
- ef þú ert með vandamál tengd lifur;
- ef þú neytir áfengis í óhófi, annaðhvort daglega eða öðru hvoru (sjá kaflann „Notkun Qtrilmet með áfengi“).

Ekki nota Qtrilmet ef eitthvað af ofangreindu á við þig. Ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Qtrilmet.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Qtrilmet er notað og meðan á meðferð stendur:

- ef þú færð uppköst, magaverk (kviðverk), vöðvakrampa (sinadrátt), almenna vanlíðunartilfinningu með mikilli þreytu, öndunarerfiðleika, lækkaðan líkamshita eða hægan hjartslátt. Þetta geta verið einkenni aukaverkunar sem kemur örsjaldan fyrir en er mjög alvarleg, sem kallast **mjólkursýrublóðsýring** sem getur komið fram við notkun Qtrilmet, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og sjúkdóma þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm). **Hættu að taka Qtrilmet og hafðu samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einkenni mjólkursýrublóðsýringar**, vegna þess að þetta er neyðarástand sem getur leitt til dás;
- ef fram kemur hratt þyngdartap, ógleði eða uppköst, kviðverk, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sætt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita. Þetta geta verið einkenni annars mjög sjaldgæfs en mjög alvarlegs, stundum lífshættulegs ástands sem kallast **ketónblóðsýring af völdum sykursýki**. Við þetta ástand eykst magn efna, sem kallast ketónar, í þvagi eða blóði, og þetta sést í prufum. Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínkammtar eru minnkaðir skyndilega eða vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda (sem eykur þörf líkamans fyrir insúlíni). **Hættu að taka Qtrilmet og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni ketónblóðsýringar, vegna þess að þetta er neyðarástand;**
- ef þú missir mikinn líkamsvökva, svo sem vegna mikilla uppkasta, niðurgangs, hita, ógleði, aukinnar svitamyndunar í hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. **Hættu að taka Qtrilmet í skamman tíma ef þú ert með kvilla sem leiðir til vökvaskorts** og ráðfærðu þig við lækinn um hvað þú eigir að gera og hvenær þú átt að byrja að taka Qtrilmet aftur;
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1. Ekki má nota Qtrilmet til að meðhöndla þennan sjúkdóm;
- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi;
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða lifrarkvilla;
- ef geta líkama þíns til þess að berjast gegn sýkingum (ónæmið) er skert t.d. við sjúkdóm eins og alnæmi eða vegna lyfja sem notuð eru eftir líffæraflutning;
- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ef lækinn hefur sagt þér að þú gætir hafa fengið slíkt;
- ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartasjúkdóm;
- ef þú ert með áhættuþætti hjartabilunar, eins og nýrnakvilla. Læknirinn segir þér frá teiknum og einkennum hjartabilunar. Einkennin geta verið mæði, hröð þyngdaraukning og bjúgur á öklum

- eða fótum. Vertu vakandi fyrir þessum einkennum og hafðu strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú færð eitthvert þeirra;
- ef þú ert með eða hefur verið með lágan blóðþrýsting;
 - ef þú ert með mjög mikinn sykurlaun í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp í kafla 4. Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Qtrilmet, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna;
 - ef þú færð oft þvagfærasýkingar eða ert með alvarlega sýkingu í þvagfærum, þar á meðal þvagsýklasótt eða nýra- og nýraskjóðubólgu, sem getur valdið hita, kuldahrolli, sviðatilfinningu við þvaglát, blóði í þvagi, verk í baki eða síðu. Ef einhver einkennanna koma fram skaltu hafa strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn;
 - ef þú ert með verulega liðverki;
 - ef þú notar pioglitazon til að lækka blóðsykur, ekki er ráðlagt að nota Qtrilmet;
 - ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja: sykurstera, beta-2 örva, þvagræsilyf, carbamazepín, dexametason, phenobarbital, phenytoín eða rifampicín, þar sem þau geta dregið úr verkun Qtrilmet (sjá Notkun annarra lyfja samhliða Qtrilmet);
 - ef þú ert 75 ára eða eldri;
 - ef blóðprufur sýna að þú ert með of mikið magn fjölda rauðra blóðkorna í blóðinu.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Qtrilmet.

Skurðaðgerðir og aðgerðir

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Qtrilmet meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Qtrilmet.

Sykursýkitengdir húð- og fótakvillar

Húðskemmdir eins og sár eru algengur fylgikvillar sykursýki. Útbrot geta komið fyrir við notkun bæði saxagliptíns og dapagliflozíns (sjá kafla 4). Þú skalt fylgja ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðings varðandi umhirðu húðarinnar. Hafðu samband við lækinn ef þú færð húðblöðrur, þar sem slíkt gæti verið einkenni kvilla sem kallast bólublöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Qtrilmet.

Mikilvægt er að skoða fæturna reglulega - og fylgja ráðleggingum um umhirðu fóta sem heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur gefið þér.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Nýrnastarfsemi

Þú þarft að fara í blóðprufu til þess að rannsaka nýrnastarfsemina áður en þú byrjar að taka lyfið inn og meðan þú tekur lyfið. Nýrnastarfsemi verður rannsökuð a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldraðra eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Þvagprufur

Vegna verkunarmáta Qtrilmet mælist þvag jákvætt fyrir sykri meðan þú tekur lyfið.

Börn og unglíngar

Ekki er mælt með notkun Qtrilmet hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Qtrilmet

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Segðu lækninum sérstaklega frá því áður en þú tekur Qtrilmet ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf til að lækka blóðþrýsting þ.m.t. ACE-hemlar (t.d. enalapril eða ramipril), angíótensín II-viðtakablokkar (t.d. losartan eða candesartan);
- insúlín, sulfonylurealyf (eins og glimepirid) eða pioglitazon, notuð til að lækka blóðsykur;
- lyf sem auka framleiðslu þvags og lækka blóðþrýsting (þvagræsilyf). Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Qtrilmet. Hugsanleg einkenni of mikils vökvataps eru talin upp í kafla 4;
- lyf sem gætu haft áhrif á magn metformíns í blóðinu, sérstaklega ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi (t.d. verapamil, dolutegravir, ranolozin, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib eða olaparib);
- ef þú tekur önnur lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum efnum:
 - o beta-2 örva - notaðir við astma,
 - o carbamazepin, phenobarbital eða phenytoin – lyf til þess að koma í veg fyrir köst (flog) eða við sumum tegundum langvarandi verkja,
 - o cimetidin - lyf við magakvillum,
 - o barksterar eins og dexametason - notaðir við bólgu í sjúkdómum eins og asma og liðagigt,
 - o diltiazem - notað til að meðhöndla hjartaöng (brjóstverk) og lækka blóðþrýsting,
 - o ketoconazol töflur - notaðar við Cushings heilkenni (þegar líkaminn framleiðir of mikið af cortisoli),
 - o rifampicin - sýklalyf við sýkingum eins og berklum,
 - o bólgueyðandi gigtarlyf eins og ibuprofen og celecoxib (COX-2 hemill) – notuð til meðferðar við verkjum og bólgum.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækninn áður en þú tekur Qtrilmet.

Ef þú þarft að fá inndælingu í blóðrás með skuggaefni sem inniheldur jöð, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Qtrilmet fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Qtrilmet.

Notkun Qtrilmet með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Qtrilmet er notað vegna þess að það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Ekki nota Qtrilmet ef þú“).

Meðganga og brjóstgjöf

Notkun Qtrilmet er ekki ráðlögð á meðgöngu og læknirinn mun biðja þig um að hætta að nota lyfið ef þú verður þunguð eða ef barneignir eru fyrirhugaðar. Ráðfærðu þig við lækninn um hvernig best er að hafa stjórn á blóðsykri á meðgöngu.

Ekki nota Qtrilmet ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar að vera með barn á brjósti. Metformin skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Ekki er þekkt hvort saxagliptin og dapagliflozin skiljast út í brjóstamjólk. Talaðu við lækninn áður en þú tekur þetta lyf ef þú vilt gefa brjóst eða ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að Qtrilmet hafi áhrif á hæfni þína til að aka bifreið eða nota verkfæri eða vélar. Hins vegar ef þig sundlar meðan þú ert á meðferð með Qtrilmet áttu ekki að aka eða nota vélar. Það getur einnig verið hættulegt að aka eða nota vélar ef blóðsykur verður of lágur (blóðsykursfall), sem getur valdið skjálfta, svitamyndun, hröðum hjartslætti, breytingum á sjón, höfuðverk og ringlun.

Qtrilmet inniheldur laktósa

Qtrilmet inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Qtrilmet

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnir hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

Lækningarnir mun ávísa viðeigandi skammti af Qtrilmet í samræmi við blóðsykursgildin þín og þau lyf sem þú hefur verið að taka áður. Ráðlagður skammtur er tvær töflur einu sinni á sólarhring.

Hámarksráðlagður sólarhringskammtur af Qtrilmet er metformín 2.000 mg, saxagliptín 5 mg og dapagliflozín 10 mg.

Skipt yfir á Qtrilmet

Ef þú ert nú þegar að taka metformín, saxagliptín og dapagliflozín hvert í sinni töflu eða saxagliptín og dapagliflozín í samsetningu ásamt metformíni getur lækningarnir sagt þér að skipta í þetta lyf svo að þú þurfir aðeins að taka eina töflu. Til þess að forðast ofskömmun á ekki að halda áfram töku hvers lyfs í aðskildum töflum ásamt Qtrilmet.

Taka lyfsins

- Gleypu töflurnar í heilu lagi með hálfu glasi af vatni.
- Töflurnar á að taka með mat. Það er til þess að draga úr aukaverkunum á maga.
- Taktu töflurnar á svipuðum tíma dagsins á hverjum degi.

Þú gætir séð einhverjar leifar af töfluskelinni í hægðum. Þetta er eðlilegt og þetta er það sem er eftir af töflunni þegar allt lyfið hefur verið losað úr henni.

Lækningarnir gæti ávísað öðrum lyfjum til að lækka magn sykurs í blóði hjá þér. Mundu eftir að taka önnur lyf eins og lækningarnir hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing

Til að hafa stjórn á sykursykkinni þarftu að fylgja ráðleggingum læknisins varðandi mataræði og hreyfingu, jafnvel þótt þú tækir þetta lyf. Einkum, ef þú fylgir sérstöku mataræði fyrir sykursjúka sem stuðlar að þyngdarstjórnun, skaltu fylgja því áfram meðan þú tekur Qtrilmet.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur af Qtrilmet en þú átt að gera, skaltu hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús án tafar. Hafðu lyfjapakkinguna meðferðis. Mikil ofskömmun getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar (sjá kafla 2 og 4).

Ef gleymist að taka Qtrilmet

Hvað gera á ef þú gleymir að taka Qtrilmet á réttum tíma.

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka skammt, skaltu taka skammt af Qtrilmet um leið og þú manst eftir því. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru síðan þú áttir að taka skammt, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt af Qtrilmet til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Qtrilmet

Ekki hætta að taka Qtrilmet án þess að ráðfæra þig við lækningarnir fyrst. Blóðsykurinn gæti hækkað án þessa lyfs.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sum einkenni krefjast læknisaðstoðar samstundis:

Hættu að taka Qtrilmet og leitaðu til læknis tafarlaust ef þú verður vör/var við einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð**, mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða:
 - Útbrot,
 - upphleyptir rauðir flekkir í húð (ofsakláði),
 - þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að anda eða kyngja. Læknirinn gæti ávísað lyfi við ofnæmisviðbrögðunum og skipt um sykursýkislyf.
- **Mjólkursýrublóðsýring**, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)
Qtrilmet getur örsjaldan valdið aukaverkun sem er mjög alvarleg og kallast mjólkursýrublóðsýring.
Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a:
 - Uppköst,
 - magaverkur (kviðverkur),
 - vöðvakrampar (sinadráttur),
 - almenn vanlíðunartilfinning með mikilli þreytu,
 - öndunarerfiðleikar,
 - lækkaður líkamshiti og hægari hjartsláttur.Ef þetta gerist skaltu **hætta að taka Qtrilmet og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, vegna þess að mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.
- **Brisbólga**, sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Einkenni brisbólgu:
 - miklir og viðvarandi verkir í kvið (maga) sem gætu leitt yfir í bak,
 - ógleði og uppköst.
- **Vökvaskortur (of mikið vökvatap úr líkamanum)**, sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Einkenni vökvaskorts:
 - mikill munnþurrkur eða klísturtilfinning í munni, mikill þorsti,
 - mikil syfja eða þreyta,
 - lítil eða engin þvaglát,
 - hraður hjartsláttur.
- **Þvagfærasýking**, algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar eru m.a.:
 - Hiti, kuldaþrollur,
 - sviðatilfinning við þvaglát,
 - breytt þvaglátstíðni, þ.m.t. bráð þörf til að hafa þvaglát oft,
 - lyktandi eða skýjað útlit á þvagi,
 - verkur í baki eða síðu.
- **Ketónblóðsýring af völdum sykursýki**, mjög sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 „Varnarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ kemur fram í þvag- eða blóðprufum,
 - hratt þyngdartap,
 - ógleði eða uppköst,
 - magaverkur,
 - mikill þorsti,
 - hröð og djúp öndun,
 - ringlun,
 - óvenjuleg syfja eða þreyta,
 - sæt lykt af andadrættinum, sætt eða málmbragð í munni eða önnur lykt af þvagi eða svita.
- Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildum. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Qtrilmet tímabundið eða varanlega.

Þú skalt stöðva notkun Qtrilmet og leita tafarlaust til læknis ef þú tekur eftir einhverri af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- **Drepmyndandi fellsbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvefssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms, kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 2 „Sykursýkitengdir húð- og fótakvillar“).

Hafðu strax samband við lækni ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- **Lág blóðsykursgildi (blóðsykursfall)**, mjög algeng (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) þegar lyfið er tekið með öðrum sykursýkilyfjum sem valda blóðsykursfalli. Einkenni lágs blóðsykurs:
 - skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur,
 - hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar,
 - skapbreytingar eða ringlun.Læknirinn mun segja þér hvernig á að meðhöndla lágt blóðsykursmagn og hvað á að gera ef einhver ofantalinna einkenna koma fram.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða kvíðverkur
- lystarleysi
- sýking í efri öndunarvegi þ.m.t.:
 - sýking í efri hluta bringu eða lungum,
 - sýking í ennis- og kinnholum ásamt eymslum og þrýstingi aftan við kinnbein og augu (skútabólga),
 - bólga í nefi eða koki (nefkoksbólga) (einkenni þessa geta m.a. verið kvef eða hálssærindi).

Algengar

- kynfærasýking (þruska) í lim eða í leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- sundl
- þreyta
- miklir liðverkir
- kvíðverkur og meltingartruflanir
- uppköst, magabólga
- maga- eða þarmabólga, yfirleitt vegna sýkingar (maga- og garnabólga)

- höfuðverkur, vöðvaverkir
- breytingar í blóðþrúfum (breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði, aukinn fjöldi rauðra blóðkorna eða minnkuð kreatínínúthreinsun nýrna)
- útbrot
- breytingar á bragðskyni
- þroti í höndum, ökklum eða fótum (útlímabjúgur)

Sjaldgæfar

- þorsti
- hægðatregða
- næturþvaglát
- munnþurrkur
- þyngdartap
- skert nýrnastarfsemi, aukning kreatíníns eða þvagsýru (kemur fram í blóðþrúfum)
- húðútbrot sem geta falið í sér upphleyptar bólur, húðertingu eða kláða
- erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinningu (stinningarvandamál)
- sveppasýkingar
- væg ofnæmisviðbrögð (útbrot)
- kláði í kynfærum (kláði í kynfærum, sköpum eða leggöngum) eða óþægindi við þvaglát

Koma örsjaldan fyrir

- minnkað magn B₁₂-vítamíns í blóði
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, lifrabólga
- húðroði (hörundsroði), kláði eða útbrot með kláða (ofsakláði)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- blöðrumyndun í húð (bólublöðrusóttarlíki)

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Qtrilmet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

PVC/PCTFE/ál þynnur:

Geymið við lægri hita en 30°C.

PA/AMPVC-ál þynnur:

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Qtrilmet inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru metformin, saxagliptin og dapagliflozin.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða:

- Hver tafla inniheldur 850 mg af metformin hýdróklóríði, saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozin propandiól einhýdrat sem jafngildir 5 mg dapagliflozin.
- *Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða*
 - Hver tafla inniheldur 1.000 mg af metformin hýdróklóríði, saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozin propandiól einhýdrat sem jafngildir 5 mg dapagliflozin.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: carmellosi-natríum (E466) (sjá kafla 2 „Natríuminnihald“), sellulósi, örkristallaður (E460i), crospovidon (E1202), hypromellosi (E464), laktósi (sjá kafla 2 „Qtrilmet inniheldur laktósa“), magnesíumsterat (E470b), kísiltvíoxíð af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type) (E551).
 - filmuhúð:
 - Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða:*
Makrogol (E1521), poly(vinyl alkóhól) (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).
 - Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða:*
Makrogol (E1521), poly(vinyl alkóhól) (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Qtrilmet og pakkningastærðir

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða eru ljósbrúnar, tvíkúptar 11 x 21 mm sporöskjulaga töflur með „3005“ greypt í aðra hliðina.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða eru grænar, tvíkúptar 11 x 21 mm sporöskjulaga töflur með „3002“ greypt í aðra hliðina.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða og Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg töflur með breyttan losunarhraða eru fáanlegar í þynnum. Pakkningastærðirnar eru 14, 28, 56 og 196 töflur með breyttan losunarhraða í dagatalþynnum og 14, 28, 56, 60 og 196 töflur með breyttan losunarhraða í þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi