

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Elke tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride, saxagliptinehydrochloride, overeenkomend met 2,5 mg saxagliptine en dapagliflozineproopaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Elke tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, saxagliptinehydrochloride, overeenkomend met 2,5 mg saxagliptine en dapagliflozineproopaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 48 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte (tablet).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Beige, biconvexe, 11 x 21 mm ovale tablet, met de inscriptie 3005 op een zijde.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Groene, biconvexe, 11 x 21 mm ovale tablet, met de inscriptie 3002 op een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Qtrilmet is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder met type 2 diabetes mellitus:

- ter verbetering van de bloedglucoseregulatie wanneer met metformine met of zonder sulfonylureum (SU) en hetzij saxagliptine, hetzij dapagliflozine geen adequate bloedglucoseregulatie wordt bereikt.
- wanneer ze reeds worden behandeld met metformine en saxagliptine en dapagliflozine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elke tablet bevat een vaste dosiscombinatie van metformine, saxagliptine en dapagliflozine (zie rubriek 2). Indien er geen geschikte dosis van Qtrilmet beschikbaar is, dienen de afzonderlijke tabletten gebruikt te worden in plaats van de combinatie met gereguleerde afgifte.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van Qtrilmet is metformine 2000 mg/saxagliptine 5 mg/dapagliflozine 10 mg.

Voor patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met een tweeledige combinatie van hetzij saxagliptine, hetzij dapagliflozine en metformine

Patiënten dienen een totale dagelijkse dosis van Qtrilmet te krijgen die equivalent is aan 5 mg saxagliptine, 10 mg dapagliflozine plus de totale dagelijkse dosis metformine, of de dichtstbijzijnde therapeutisch geschikte dosis die al wordt ingenomen. De dosis moet oraal worden genomen als twee tabletten, eenmaal daags op hetzelfde tijdstip van de dag, met voedsel.

Overstappen van afzonderlijke tabletten van metformine, saxagliptine en dapagliflozine

Patiënten die overstappen van afzonderlijke tabletten van metformine, saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg naar Qtrilmet, moeten dezelfde dagelijkse dosis van metformine, saxagliptine en dapagliflozine krijgen die al wordt ingenomen, of de dichtstbijzijnde therapeutisch geschikte dosis metformine. De dosis moet oraal worden genomen als twee tabletten, eenmaal daags op hetzelfde tijdstip van de dag, met voedsel.

Overstappen van metformine met onmiddellijke afgifte naar metformine met gereguleerde afgifte

Bij patiënten die overschakelen van metformine met onmiddellijke afgifte naar metformine met gereguleerde afgifte, dient de dosis Qtrilmet een hoeveelheid metformine te leveren die overeenkomt met de dosis die reeds wordt genomen, of de dichtstbijzijnde therapeutisch geschikte dosis (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Gemiste doses

Wanneer een dagelijkse dosis wordt gemist en het duurt ≥ 12 uur tot de volgende dosis, dan dient de dosis alsnog te worden ingenomen. Wanneer een dagelijkse dosis wordt gemist en het duurt < 12 uur tot de volgende dosis, dan dient de gemiste dosis overgeslagen te worden en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Ouderen

Omdat oudere patiënten (≥ 65 jaar) eerder een verminderde nierfunctie hebben, moet dit geneesmiddel met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt naarmate de leeftijd stijgt. De nierfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd om een metforminegerelateerde lactaatacidose te helpen voorkomen, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Er moet ook rekening worden gehouden met het risico van volumedepletie met dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4 en 5.2). Omwille van de beperkte hoeveelheid ervaring die werd opgedaan bij patiënten van 75 jaar en ouder, wordt geadviseerd om in deze populatie niet met Qtrilmet te starten.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde nierfunctiestoornissen, GFR 60–89 ml/min, is een aanpassing van de dosering van Qtrilmet niet aanbevolen.

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling met metforminebevattende middelen en daarna ten minste jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijvoorbeeld iedere 3-6 maanden.

Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (patiënten met GFR < 60 ml/min [zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2]). Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met GFR < 30 ml/min (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.8 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Qtrilmet wordt oraal eenmaal daags op hetzelfde tijdstip van de dag ingenomen met voedsel om de gastro-intestinale bijwerkingen geassocieerd met metformine te verminderen. Elke tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt.

Af en toe worden de niet-actieve ingrediënten van dit geneesmiddel geëlimineerd in de ontlasting als een zachte, gehydrateerde massa die kan lijken op de oorspronkelijke tablet.

4.3 Contra-indicaties

Qtrilmet is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, een voorgeschiedenis met een ernstige overgevoeligheidsreactie inclusief anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem na een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer of na een natrium/glucose-co-transporter-2 (SGLT-2)-remmer (zie rubriek 4.4, 4.8 en 6.1).
- alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose) (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- diabetisch pre-coma (zie rubriek 4.4).
- ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).
- acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen beïnvloeden, zoals:
 - o dehydratie
 - o ernstige infectie
 - o shock
- acute of chronische aandoening die mogelijk hypoxie van weefsels kan veroorzaken, zoals:
 - o hartfalen of pulmonale insufficiëntie
 - o een recent myocardinfarct
 - o shock
- leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient Qtrilmet tijdelijk gestaakt te worden en wordt contact met een zorgverlener aanbevolen.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico van lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van Qtrilmet en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed-pH ($< 7,35$), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Diabetische ketoacidose

Er zijn zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), inclusief levensbedreigende en fatale gevallen, gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief dapagliflozine. In een aantal gevallen openbaarde de aandoening zich op een atypische manier, met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder de 14 mmol/l. Het is niet bekend of DKA vaker voorkomt bij hogere doseringen van dapagliflozine.

Het risico op diabetische ketoacidose dient in overweging genomen te worden in het geval van niet specifieke symptomen zoals misselijkheid, braken, anorexie, abdominale pijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid. Wanneer deze symptomen optreden, dienen patiënten onmiddellijk onderzocht te worden op ketoacidose, ongeacht het bloedglucoseniveau.

Bij patiënten met vermoedelijke of vastgestelde DKA dient de behandeling met Qtrilmet onmiddellijk te worden gestopt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met dit middel kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Voor aanvang van de behandeling met Qtrilmet dienen mogelijke predisponerende factoren voor ketoacidose in de voorgeschiedenis van de patiënt in overweging te worden genomen.

Patiënten met een mogelijk verhoogd risico op DKA zijn onder andere patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijvoorbeeld patiënten met type 2-diabetes en een lage C-peptide of latente auto-immune diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte voedselinname of ernstige dehydratatie, patiënten voor wie de insulinedoses verlaagd zijn en patiënten met verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, chirurgie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Het wordt afgeraden om een behandeling met SGLT2-remmers opnieuw te starten bij patiënten die eerder DKA hebben ervaren tijdens een behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke predisponerende factor is geïdentificeerd en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van Qtrilmet zijn niet vastgesteld bij patiënten met type 1-diabetes en Qtrilmet dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van patiënten met type 1-diabetes. In onderzoeken naar dapagliflozine bij type 1-diabetes mellitus werd DKA vaak gemeld.

Controle van de nierfunctie

De werkzaamheid van dapagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en de werkzaamheid is verminderd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en naar verwachting afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met GFR < 60 ml/min), had een groter deel van de patiënten die behandeld werden met dapagliflozine bijwerkingen zoals een toename in creatinine, fosfor, parathyroïdhormoon (PTH) en hypotensie, in vergelijking met placebo. Daarom dient Qtrilmet niet te worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met GFR < 60 ml/min). Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) of terminaal nierfalen.

Metformine wordt uitgescheiden via de nieren en matige tot ernstige nierinsufficiëntie verhoogt het risico op lactaatacidose (zie rubriek 4.4).

De nierfunctie dient als volgt te worden gecontroleerd:

- voordat gestart wordt met dit geneesmiddel en daarna op regelmatige basis (zie rubriek 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2);
- voordat gestart wordt met gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen en daarna periodiek (zie rubriek 4.5);
- ten minste 2 tot 4 maal per jaar bij een nierfunctie met GFR-niveaus die een matige nierfunctiestoornis benaderen en bij oudere patiënten. Wanneer de nierfunctie minder is dan GFR < 60 ml/min dient de behandeling te worden gestopt.

Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met GFR < 30 ml/min en deze behandeling moet tijdelijk worden onderbroken in aanwezigheid van aandoeningen die de nierfunctie veranderen (zie rubriek 4.3).

Verminderde nierfunctie bij oudere patiënten is frequent en asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarbij de nierfunctie verminderd kan zijn, bijvoorbeeld bij het starten van een behandeling met anti-hypertensiva of diuretica of bij het starten van een behandeling met een NSAID.

Gebruik bij patiënten met een risico op volumedepletie, hypotensie en/of elektrolytendisbalans

Door het werkingsmechanisme van dapagliflozine leidt Qtrilmet tot een toename van de diurese, wat gepaard gaat met een matige verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 5.1). Dit effect kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met zeer hoge bloedsuikerconcentraties.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met risico op volumedepletie (bijvoorbeeld bij het gebruik van lisdiuretica) (zie rubriek 4.5) of bij patiënten met volumedepletie, bijvoorbeeld bij acute ziekte (zoals een acute gastro-intestinale ziekte met misselijkheid, braken of diarree).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten voor wie een door dapagliflozinegeïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte, patiënten die behandeld worden met anti-hypertensiva en hypotensie in hun medische geschiedenis hebben, en ouderen.

Bij patiënten die Qtrilmet krijgen en bij wie gelijktijdig omstandigheden aanwezig zijn die kunnen leiden tot volumedepletie, wordt een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijvoorbeeld lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumonderzoeken inclusief hematocriet) en elektrolyten aanbevolen. Bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen wordt een tijdelijke onderbreking van de behandeling met dit geneesmiddel aanbevolen totdat de depletie is gecorrigeerd (zie rubriek 4.8).

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis: ernstige en aanhoudende abdominale pijn. Bij een vermoeden van pancreatitis dient dit geneesmiddel te worden gestopt; indien acute pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling met dit middel niet hervat worden. De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met pancreatitis in de voorgeschiedenis.

Tijdens post-marketingervaring met saxagliptine zijn spontane bijwerkingen van acute pancreatitis gemeld.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (Fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als Fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers innamen (zie rubriek 4.8). Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed chirurgisch ingrijpen en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erytheem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat een urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als Fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van Qtrilmet te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

Overgevoeligheidsreacties

Tijdens post-marketing ervaring met saxagliptine zijn de volgende bijwerkingen gemeld (zowel spontaan als tijdens klinische studies) tijdens het gebruik van saxagliptine: ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem. Qtrilmet dient te worden gestopt wanneer een ernstige overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Het voorval dient beoordeeld te worden en er dient gestart te worden met een alternatieve behandeling van de diabetes (zie rubriek 4.8).

Urineweginfecties

Behandeling met SGLT2-remmers verhoogt het risico op urineweginfecties (zie rubriek 4.8). Indien geïndiceerd, dienen patiënten met tekenen en symptomen van urineweginfecties te worden geëvalueerd en onmiddellijk te worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die behandeld werden met dapagliflozine en andere SGLT2-remmers, zijn er post-marketingmeldingen geweest van ernstige infecties van de urinewegen, inclusief urosepsis en pyelonefritis, die een ziekenhuisopname vereisten. Tijdens de behandeling van pyelonefritis of urosepsis moet worden overwogen om de behandeling tijdelijk te stoppen.

Ouderen

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en kunnen een verhoogd risico hebben op volumedepletie. Ook is de kans groter dat oudere patiënten behandeld worden met bloeddrukverlagende middelen die volumedepletie en/of veranderingen van de nierfunctie kunnen veroorzaken [bijv. 'angiotensin-converting enzyme'-remmers (ACE-remmers) en angiotensine-II-receptorblokkers type 1 (ARB)]. Daarom moet rekening worden gehouden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie voordat wordt gestart met de behandeling met Qtrilmet. Ten aanzien van het controleren van de nierfunctie gelden voor ouderen dezelfde aanbevelingen als voor alle andere patiënten (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Onder proefpersonen van 65 jaar en ouder kwamen bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en nierfunctiestoornissen of nierfalen vaker voor bij proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine dan bij placebo (zie rubriek 4.8).

Huidaandoeningen

Er zijn meldingen gedaan van zweren en necrose van de huid op ledematen van apen tijdens niet-klinische, toxicologische studies met saxagliptine (zie rubriek 5.3). Huidlaesies werden niet in verhoogde mate waargenomen in klinische studies met saxagliptine. Post-marketingmeldingen van huiduitslag zijn bekend voor de klasse van DPP-4-remmers. Huiduitslag is ook bekend als een bijwerking van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8). Daarom wordt, in overeenstemming met de standaardzorg voor diabetespatiënten, aangeraden de huid te controleren op huidaandoeningen zoals blaarvorming, ulceratie of uitslag.

Bulleus pemfigoïd

Postmarketinggevallen van bulleus pemfigoïd waarvoor hospitalisatie nodig was, zijn gemeld bij het gebruik van DPP-4-remmers waaronder saxagliptine. Bij gemelde gevallen, reageerden patiënten over het algemeen op topicale of systemische immunosuppressieve behandeling en stopzetting van de behandeling met de DPP-4-remmer. Als een patiënt blaren of erosies ontwikkelt tijdens een behandeling met saxagliptine en bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient behandeling met dit geneesmiddel onderbroken te worden en dient verwijzing naar een dermatoloog overwogen te worden voor diagnose en passende behandeling (zie rubriek 4.8).

Hartfalen

De ervaring met dapagliflozine bij NYHA-klasse I-II is beperkt. Er is geen ervaring uit klinische studies met dapagliflozine bij NYHA-klasse III-IV. De ervaring met saxagliptine bij NYHA-klasse III-IV is beperkt.

In de SAVOR-studie werd een kleine toename waargenomen in het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van hartfalen bij patiënten die werden behandeld met saxagliptine ten opzichte van placebo, hoewel een causaal verband niet werd vastgesteld (zie rubriek 5.1). Aanvullende analyse wees niet op een onderscheidend effect tussen de NYHA-klassen.

Voorzichtigheid is geboden als Qtrilmet wordt gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, zoals een voorgeschiedenis van hartfalen of matige tot ernstige nierfunctiestoornissen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de karakteristieke symptomen van hartfalen en moeten geïnstrueerd worden om zulke symptomen direct te melden.

Artralgie

In post-marketingverslagen voor DPP4-remmers (zie rubriek 4.8) is melding gedaan van gewrichtspijn, die ernstig kan zijn. Na stoppen van de medicatie ervoeren patiënten verlichting van de symptomen en bij sommigen traden de symptomen weer op als dezelfde of een andere DPP4-remmer opnieuw werd gebruikt. De symptomen kunnen snel na het begin van de geneesmiddeltherapie optreden of na langere periodes van behandeling. Als een patiënt ernstige gewrichtspijn krijgt, moet het voortzetten van de behandeling individueel beoordeeld worden.

Immuungecompromitteerde patiënten

In het klinische onderzoeksprogramma van saxagliptine is geen onderzoek gedaan bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan of patiënten met het 'acquired immunodeficiency'-syndroom. Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van Qtrilmet is bij deze patiënten niet vastgesteld.

Amputatie van onderste ledematen

Een toename van het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) is waargenomen in lopende klinische langetermijnstudies met een andere SGLT2-remmer. Het is niet bekend of hier sprake is van een klasse-effect. Zoals voor alle diabetespatiënten is het belangrijk om patiënten voor te lichten over routinematige preventieve voetzorg.

Gebruik met insuline of insulinesecretagogen waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken

Zowel saxagliptine als dapagliflozine kunnen afzonderlijk het risico verhogen op hypoglykemie bij gecombineerd gebruik met insuline of een insulinesecretagoog (sulfonyleureum). Hypoglykemie komt niet voor bij patiënten die onder normale gebruiksomstandigheden alleen metformine toegediend krijgen, maar zou kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik met andere glucoseverlagende middelen. Daarom kan een lagere dosering insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer deze middelen worden gebruikt in combinatie met Qtrilmet (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Chirurgische ingreep

Qtrilmet moet worden stopgezet op het moment van een chirurgische ingreep met algehele, spinale of epidurale anesthesie. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de chirurgische ingreep of de hervatting van de orale voeding opnieuw worden gestart, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrast-geïnduceerde nefropathie, resulterend in accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose. Qtrilmet moet voor of ten tijde van de beeldvormingsprocedure worden stopgezet en mag niet opnieuw worden gestart tot ten minste 48 uur erna, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Verhoogd hematocriet

Verhoogd hematocriet werd waargenomen bij behandeling met dapagliflozine (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een reeds aanwezig verhoogd hematocriet.

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme zullen patiënten die dapagliflozine krijgen positief testen op glucose in hun urine.

Gebruik bij patiënten die met pioglitazon worden behandeld

Hoewel een causaal verband tussen dapagliflozine en blaaskanker onwaarschijnlijk is (zie rubriek 4.8 en 5.3), wordt Qtrilmet uit voorzorg niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pioglitazon. De beschikbare epidemiologische gegevens van pioglitazon wijzen op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij diabetespatiënten die worden behandeld met pioglitazon.

Gebruik met sterke CYP3A4-inductoren

Gebruik van CYP3A4-inductoren zoals glucocorticoïden, bèta-2-agonisten, diuretica, carbamazepine, dexamethason, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kan het bloedglucoseverlagende effect van Qtrilmet verminderen. De bloedglucoseregulatie dient beoordeeld te worden, met name in het begin, wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met een sterke CYP3A4/5-inductor (zie rubriek 4.5).

Beïnvloeding van de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-test

Het monitoren van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG-test wordt niet aanbevolen omdat metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn bij het bepalen van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Het gebruik van alternatieve methodes voor het monitoren van de bloedglucoseregulatie wordt aanbevolen.

Lactose

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden interactiestudies uitgevoerd met de afzonderlijke werkzame stoffen van Qtrilmet.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie gaat gepaard met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie vanwege de werkzame stof metformine van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4). Consumptie van alcohol en geneesmiddelen die alcohol bevatten moet worden vermeden.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrast-geïnduceerde nefropathie, resulterend in accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose. Qtrilmet moet voorafgaand aan of op het moment van de beeldvormingsprocedure worden stopgezet en mag niet opnieuw worden gestart tot ten minste 48 uur erna, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgen voor gebruik vereisen

Glucocorticosteroiden (toegediend via systemische en lokale routes), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet worden geïnformeerd, de bloedglucose dient frequenter te worden gecontroleerd, vooral aan het begin van de behandeling met dergelijke geneesmiddelen en de patiënt moet worden gecontroleerd op verlies van bloedglucosecontrole en hypoglykemie. Indien nodig, dient de dosis van het glucoseverlagende geneesmiddel te worden aangepast gedurende de behandeling met het andere geneesmiddel en wanneer daarmee wordt gestopt.

Sommige geneesmiddelen kunnen een nadelige invloed hebben op de nierfunctie, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Bij het starten met of gebruiken van dergelijke producten in combinatie met metformine, is nauwkeurige controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Diuretica

Dapagliflozine kan het diuretische effect van thiazide en lisdiuretica versterken en kan het risico op dehydratatie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken

Wanneer saxagliptine en dapagliflozine gebruikt worden in combinatie met insuline of met een insulinesecretagoog, kunnen ze elk afzonderlijk het risico op hypoglykemie verhogen. Hypoglykemie komt niet voor bij patiënten die onder normale gebruiksomstandigheden alleen metformine toegediend krijgen, maar kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik met andere glucoseverlagende middelen. Daarom kan een dosisverlaging van de insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer deze middelen in combinatie met Qtrilmet worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Farmacokinetische interacties

Metformine

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Saxagliptine

De metabolisatie van saxagliptine wordt voornamelijk gemedieerd door cytochroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozine

De metabolisatie van dapagliflozine verloopt voornamelijk via glucuronideconjugatie gemedieerd door uridinedifosfaat (UDP) glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Effect van andere geneesmiddelen op metformine, saxagliptine of dapagliflozine

Metformine

Er is geen klinisch relevante interactie vastgesteld.

Saxagliptine

De gelijktijdige toediening van saxagliptine en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren (zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital en fenytoïne) is, met uitzondering van rifampicine, niet onderzocht en kan resulteren in een verlaagde plasmaconcentratie van saxagliptine en een verhoogde concentratie van zijn belangrijkste metaboliet. De bloedglucoseregulatie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd als saxagliptine gelijktijdig wordt gebruikt met een krachtige CYP3A4/5-inductor.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-inductor rifampicine verlaagde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 53% en 76%. De blootstelling aan de actieve metaboliet en remming van de DPP-4-activiteit in plasma tijdens een doseringsinterval werden niet beïnvloed door rifampicine (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de matige CYP3A4/5-remmer diltiazem verhoogde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 63% en 2,1 maal, en de bijbehorende waarden voor de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 44% en 34%. Deze farmacokinetische effecten zijn klinisch niet van betekenis en vereisen geen aanpassing van de dosering.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-remmer ketoconazol verhoogde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 62% en 2,5 maal, en de bijbehorende waarden voor de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 95% en 88%. Deze farmacokinetische effecten zijn klinisch niet van betekenis en vereisen geen aanpassing van de dosering.

In studies met gezonde vrijwilligers werd de farmacokinetiek van saxagliptine en van de voornaamste metaboliet niet wezenlijk veranderd door dapagliflozine, metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, diltiazem, simvastatine, omeprazol, antacida of famotidine.

Dapagliflozine

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine en rifampicine (een inductor van uridine 5'-difosfoglucuronosyltransferase [UGT] en CYP3A4/5), werd een afname van 22% waargenomen in de systemische blootstelling aan dapagliflozine (AUC), echter zonder klinisch betekenisvol effect op de glucose-uitscheiding via de urine gedurende 24 uur. Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen. Een klinisch relevant effect met andere inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) wordt niet verwacht.

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine en mefenaminezuur (een remmer van UGT 1A9) werd een toename van 55% waargenomen in de systemische blootstelling aan dapagliflozine, echter zonder klinisch betekenisvol effect op de glucose-uitscheiding via de urine gedurende 24 uur.

De farmacokinetiek van dapagliflozine werd niet wezenlijk beïnvloed door saxagliptine, metformine, pioglitazon, sitagliptine, glimepiride, voglibose, hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan of simvastatine.

Effect van metformine, saxagliptine of dapagliflozine op andere geneesmiddelen

Metformine

Organische kationtransporters (OCT)

Metformine is een substraat van zowel transporter OCT1 als transporter OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met:

- OCT1-remmers (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- OCT1-inductoren (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en de werkzaamheid van metformine verhogen.
- OCT2-remmers (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de uitscheiding van metformine via de nieren verminderen en daardoor leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van metformine.
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid en uitscheiding van metformine via de nieren beïnvloeden.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie, wanneer deze geneesmiddelen samen met metformine worden toegediend, omdat de concentratie van metformine in het plasma kan stijgen (zie rubriek 4.4).

Saxagliptine

Saxagliptine had geen wezenlijke invloed op de farmacokinetiek van dapagliflozine, metformine, glibenclamide (een CYP2C9-substraat), pioglitazon (een [belangrijk] substraat van CYP2C8 en [in mindere mate] van CYP3A4), digoxine (een substraat van P-gp), simvastatine (een substraat van CYP3A4), de werkzame bestanddelen van een gecombineerd oraal anticonceptivum (ethinylestradiol en norgestimaat), diltiazem of ketoconazol.

Dapagliflozine

Tijdens interactiestudies uitgevoerd met gezonde proefpersonen, voornamelijk aan de hand van een studieontwerp met één enkele dosis, veroorzaakte dapagliflozine geen verandering in de farmacokinetiek van saxagliptine, metformine, pioglitazon (een [belangrijk] substraat van CYP2C8 en [in mindere mate] van CYP3A4), sitagliptine, glimepiride (een substraat van CYP2C9), hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan, digoxine (een substraat van P-gp) of warfarine (S-warfarine, een substraat van CYP2C9) of de antistollingseffecten van warfarine zoals gemeten aan de hand van de INR. De combinatie van één enkele dosis dapagliflozine 20 mg en simvastatine (een CYP3A4-substraat) leidde tot een toename met 19% van de AUC van simvastatine en een toename met 31% van de AUC van simvastatinezuur. De toename van de blootstelling aan simvastatine en simvastatinezuur wordt niet als klinisch relevant gezien.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van dit geneesmiddel of zijn componenten (metforminehydrochloride, saxagliptine en dapagliflozine) werd niet bestudeerd bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met saxagliptine is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3). Studies met dapagliflozine bij ratten lieten toxiciteit zien voor de zich ontwikkelende nier, in de periode die overeenkomt met het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens (zie rubriek 5.3). Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Dierstudies met metformine duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Qtrilmet mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met dit geneesmiddel te worden gestopt.

Als de patiënt zwanger wil worden en gedurende de zwangerschap wordt aanbevolen diabetes niet met dit geneesmiddel te behandelen, maar insuline te gebruiken om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden, om het risico op afwijkingen van de foetus gerelateerd aan een abnormale bloedglucosespiegel te verminderen.

Borstvoeding

Metformine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het is niet bekend of saxagliptine en dapagliflozine en/of hun metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Dieronderzoeken hebben aangetoond dat saxagliptine en/of metabolieten worden uitgescheiden in melk. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat dapagliflozine/metabolieten worden uitgescheiden in de melk en dat er farmacologisch geïnduceerde effecten optreden bij de jongen die worden gezoogd (zie rubriek 5.3).

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van dit geneesmiddel of zijn componenten (metforminehydrochloride, saxagliptine en dapagliflozine) op de vruchtbaarheid van mensen is niet onderzocht. Saxagliptine liet in hoge doseringen effecten op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten zien, met duidelijke tekenen van toxiciteit (zie rubriek 5.3). Bij alle geteste doseringen bleek dapagliflozine geen invloed te hebben op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Uit onderzoek met metformine bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Qtrilmet heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men er rekening mee te houden dat duizeligheid is gemeld tijdens studies met saxagliptine. Verder dienen patiënten te worden gewezen op het risico op hypoglykemie wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (bijvoorbeeld insuline en sulfonyleureumderivaten).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen geassocieerd met Qtrilmet zijn infecties van de bovenste luchtwegen (zeer vaak), hypoglykemie wanneer gebruikt met een SU (zeer vaak), gastro-intestinale symptomen (zeer vaak) en urineweginfecties (vaak). Diabetische ketoacidose kan zelden voorkomen en lactaatacidose kan zeer zelden voorkomen (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel van het gecombineerde gebruik van metformine, saxagliptine en dapagliflozine is vergelijkbaar met de bijwerkingen die met de respectievelijke monocomponenten werden geïdentificeerd.

Bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op een gepoolde analyse van drie placebogecontroleerde klinische fase 3-studies met een maximale duur van 52 weken bij 1169 patiënten, van wie 492 patiënten een combinatie kregen van 5 mg saxagliptine, 10 mg dapagliflozine plus metformine (zie rubriek 5.1). Aanvullende veiligheidsgegevens zijn onder meer afkomstig van klinische studies, veiligheidsonderzoeken na toelating en post-marketingervaring met de monocomponenten. De bijwerkingen geassocieerd met Qtrilmet worden weergegeven in tabel 1. De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOK) en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($\geq 1/100.000$, $< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Compilatie van gerapporteerde bijwerkingen van Qtrilmet

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak ^A	Soms ^B	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen ^{¶1}	Urineweginfectie ^{#¶2} , vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infectie ^{#3} , gastro-enteritis ^{¶D}	Schimmelinfectie [#]		Necrotiserende fasciitis van het perineum (fourniergangreen) ^{#C, 7}	
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoelighedsreacties ^{¶C}	Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock ^{¶C}		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie ^{D#¶} (bij gebruik met een SU)	Dyslipidemie ^{#4}	Volumedepletie [#] , dorst [#]	Diabetische ketoacidose ^{#, H, 7}	Lactaatacidose ^S , vitamine-B12-deficiëntie ^{SG}	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn [¶] , duizeligheid [¶]				

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak ^A	Soms ^B	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Gastro-intestinale symptomen ^{§ F}	Dys-pepsie ^{D #} , gastritis ^{D #} , smaakstoornis [§]	Obstipatie [#] , droge mond [#] , pancreatitis ^{¶ C}			
Lever- en galaandoeningen					Leverfunctiestoornissen [§] , hepatitis [§]	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie [#] , polyurie ^{#D, 5}	Nycturie [#] , nierinsufficiëntie [#]			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash ^{#¶ 6}	Dermatitis ^{¶ C} , pruritus ^{¶ C} , urticaria ^{¶ C}	Angio-oedeem ^{¶ C}	Erytheem [§]	Bulleus pemfigoid ^{C,7}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie [#] , rugpijn [#] , myalgie ^{D #}				
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Erectiele disfunctie [#] , genitale pruritus [#] , vulvo-vaginale pruritus [#]			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoedheid ^{¶ D} , perifeer oedeem ^{¶ D}				
Onderzoeken		Verminderde renale creatinineklaring [#] , verhoogd hematocriet ^{# E}	Bloed creatinine verhoogd [#] , bloed ureum verhoogd [#] , gewicht verlaagd [#]			

Bijwerking gerapporteerd voor dapagliflozine.

¶ Bijwerking gerapporteerd voor saxagliptine.

§ Bijwerking gerapporteerd voor metformine.

□ Bijwerking gerapporteerd voor het gecombineerd gebruik van saxagliptine en metformine.

A Bijwerkingen, met uitzondering van smaakstoornis, gerapporteerd bij $\geq 2\%$ van de proefpersonen behandeld met de combinatie saxagliptine + dapagliflozine + metformine in de gepoolde veiligheidsanalyse. Indien deze gerapporteerd werden bij $< 2\%$ in de gepoolde veiligheidsanalyse, waren ze gebaseerd op gegevens voor de afzonderlijke individuele componenten.

B De frequenties van alle bijwerkingen in de categorie 'soms' waren gebaseerd op de gegevens voor de individuele afzonderlijke componenten.

C Bijwerking afkomstig uit de post-marketing veiligheidsgegevens van saxagliptine of dapagliflozine.

D Bijwerkingen werden gerapporteerd bij $\geq 2\%$ van de proefpersonen met een van de afzonderlijke componenten en $\geq 1\%$ meer dan placebo, maar niet in de gepoolde analyse.

- E Hematocrietwaarden > 55% werden gerapporteerd voor 1,3% van de proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg ten opzichte van 0,4% van de proefpersonen die werden behandeld met placebo.
- F Gastro-intestinale symptomen (waaronder nausea, braken, diarree, buikpijn, en geen eetlust) treden het vaakst op bij het opstarten van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.
- G Langetermijnbehandeling met metformine werd geassocieerd met een verminderde absorptie van vitamine-B₁₂, wat zeer zelden kan leiden tot een klinisch significant tekort aan vitamine-B₁₂. Overweging van een dergelijke etiologie is aanbevolen indien een patiënt megaloblastaire anemie vertoont.
- H Gerapporteerd in de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine bij patiënten met diabetes type 2. Frequentie is gebaseerd op jaarlijks percentage.
- 1 Infectie van de bovenste luchtwegen omvat de volgende voorkeurstermen: nasofaryngitis, influenza, infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis, rinitis, sinusitis, bacteriële faryngitis, tonsillitis, acute tonsillitis, laryngitis, virale faryngitis en virale infectie van de bovenste luchtwegen.
- 2 Infectie van de urinewegen omvat de volgende voorkeurstermen: infectie van de urinewegen, *Escherichia* urinewegeninfectie, pyelonefritis en prostatitis.
- 3 Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties omvatten de volgende voorkeurstermen: vulvovaginale mycotische infectie, balanoposthitis, genitale schimmelinfectie, vaginale infectie en vulvovaginitis.
- 4 Dyslipidemie omvat de volgende voorkeurstermen: dyslipidemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie.
- 5 Polyurie omvat de volgende voorkeurstermen: polyurie en pollakisurie.
- 6 Rash werd gerapporteerd tijdens post-marketinggebruik van saxagliptine en dapagliflozine. Voorkeurstermen gerapporteerd in klinische studies met dapagliflozine omvatten op volgorde van frequentie: rash, gegeneraliseerde rash, rash pruritus, rash vlekkerig, rash maculo-papulair, pustuleuze rash, rash vesiculair en rash erythemateus.
- 7 Zie rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

In de gepoolde veiligheidsanalyse, bedroeg de algehele incidentie van hypoglykemie (alle gemelde gevallen met inbegrip van deze met een FPG gemeten door een centraal laboratorium $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0 % voor de proefpersonen behandeld met dapagliflozine 10 mg en saxagliptine 5 mg plus metformine (combinatietherapie), 0,6 % in de groep met saxagliptine plus metformine en 2,3 % in de groep met dapagliflozine plus metformine.

In een 24 weken durende studie waarin de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine plus metformine met of zonder SU werd vergeleken met insuline plus metformine met of zonder SU, bedroeg de algehele incidentie van hypoglykemie voor proefpersonen zonder achtergrondbehandeling met een SU 12,7 % voor de combinatie vergeleken met 33,1 % voor insuline. De algehele incidentie van hypoglykemie in twee 52 weken durende studies waarin de combinatietherapie werd vergeleken met glimepiride (SU) bedroeg: voor de 1^{ste} studie: 4,2 % voor de combinatietherapie versus 27,9 % voor glimepiride plus metformine versus 2,9 % voor dapagliflozine plus metformine; voor de 2^{de} studie: 18,5 % voor de combinatietherapie versus 43,1 % voor glimepiride plus metformine.

Volumedepletie

In de gepoolde veiligheidsanalyse waren voorvallen met betrekking tot volumedepletie (hypotensie, dehydratie en hypovolemie) een afspiegeling van de bijwerkingen met dapagliflozine. Ze werden gerapporteerd bij twee proefpersonen (0,4%) in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (een ernstige bijwerking van syncope en een bijwerking van verminderde urine-uitscheiding) en 3 proefpersonen (0,9%) in de groep met dapagliflozine plus metformine (2 bijwerkingen van syncope en 1 van hypotensie).

Verminderde nierfunctie

Combinatie metformine/saxagliptine/dapagliflozine: in de gepoolde veiligheidsanalyse voor Qtrilmet bedroeg de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan een verminderde nierfunctie 2,0% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 1,8% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus metformine en 0,6% van de proefpersonen in de groep met dapagliflozine plus metformine. Proefpersonen met bijwerkingen van verminderde nierfunctie hadden bij baseline lagere gemiddelde eGFR-waarden van 61,8 ml/min/1,73 m² ten opzichte van 93,6 ml/min/1,73 m² in de totale bevolking. De meeste voorvallen werden beschouwd als niet-ernstig, licht of matig in intensiteit en verdwenen weer. De verandering van de gemiddelde eGFR van baseline tot week 24 bedroeg -1,17 ml/min/1,73 m² in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, -0,46 ml/min/1,73 m² in de groep met saxagliptine plus metformine en 0,81 ml/min/1,73 m² in de groep met dapagliflozine plus metformine.

Dapagliflozine: bijwerkingen als gevolg van verhoogd creatinine zijn gemeld voor dapagliflozine als monocomponent. De stijgingen van de creatinewaarden waren doorgaans van voorbijgaande aard tijdens continue behandeling of omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties

De gerapporteerde bijwerkingen van vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties uit de gepoolde veiligheidsanalyse waren een weerspiegeling van het veiligheidsprofiel van dapagliflozine. Bijwerkingen van genitale infectie werden gerapporteerd bij 3,0% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 0,9% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus metformine en 5,9% van de proefpersonen in de groep met dapagliflozine plus metformine. De meerderheid van de bijwerkingen van genitale infectie werd gerapporteerd bij vrouwen (84% van de proefpersonen met een genitale infectie), was van milde of matige intensiteit en deed zich maar één keer voor, en de meeste patiënten zetten de behandeling voort.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen vanournier-gangreen gemeld bij patiënten die SGLT2-remmers innemen, waaronder dapagliflozine (zie rubriek 4.4).

In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine met 17.160 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een mediane blootstellingstijd van 48 maanden zijn in totaal 6 gevallen vanournier-gangreen gemeld; één in de groep behandeld met dapagliflozine en vijf in de placebogroep.

Diabetische ketoacidose

In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine, met een mediane blootstelling van 48 maanden, werden voorvallen van DKA gerapporteerd bij 27 patiënten in de groep met dapagliflozine 10 mg en bij 12 patiënten in de placebogroep. De voorvallen waren gelijkmatig verdeeld over de studieperiode. Van de 27 patiënten met DKA-voorvallen in de dapagliflozinegroep, ontvingen er 22 gelijktijdige insulinebehandeling op het moment van het voorval. Precipiterende factoren voor DKA waren zoals verwacht in een populatie met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

In de gepoolde veiligheidsanalyse kwamen urineweginfecties in de drie behandelgroepen ongeveer even vaak voor: 5,7% in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 7,4% in de groep met saxagliptine plus metformine en 5,6% in de groep met dapagliflozine plus metformine. Eén patiënt in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine ervoer de ernstige bijwerking pyelonefritis en stopte de behandeling. De meeste urineweginfecties werden gerapporteerd bij vrouwen (81% van de patiënten met urineweginfecties), waren van lichte of matige intensiteit en deden zich maar één keer voor, en de meeste patiënten zetten de behandeling voort.

Maligniteiten

Combinatie saxagliptine/dapagliflozine: maligne en niet-gespecificeerde neoplasma's werden gemeld bij 3 proefpersonen opgenomen in de gepoolde veiligheidsanalyse. Het betrof bijwerkingen van een maagtumor, pancreaskanker met uitzaaiingen in de lever en invasief ductaal borstcarcinoom in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine. Gezien de korte tijdsduur tussen de eerste blootstelling aan het geneesmiddel en de tumordiagnose, wordt een causale relatie met een specifiek tumortype onwaarschijnlijk geacht.

Dapagliflozine: in de pool van 21 studies met werkzame controle/placebo, was het totale percentage proefpersonen met maligne of niet-gespecificeerde tumoren vergelijkbaar voor patiënten die dapagliflozine kregen (1,50%) en patiënten die een placebo/comparator kregen (1,50%) en uit gegevens van dieronderzoek blijken geen aanwijzingen voor carcinogeniteit of mutageniteit (zie rubriek 5.3). Wanneer de waargenomen tumoren in de verschillende orgaansystemen worden beschouwd, bleek het relatieve risico geassocieerd met dapagliflozine voor sommige tumoren (blaas, prostaat, borst) groter dan 1 en kleiner dan 1 voor andere (bijv. bloed en lymfatisch, eierstok, urineweg), wat niet resulteerde in een toegenomen totaal tumorrisico geassocieerd met dapagliflozine. Het verhoogde/verlaagde risico was voor geen van de orgaansystemen statistisch significant. Gezien de afwezigheid van tumorbevindingen in niet-klinische studies en de korte tijdsduur tussen de eerste blootstelling aan het geneesmiddel en de tumordiagnose, wordt een causale relatie onwaarschijnlijk geacht. De numerieke disbalans van borst-, blaas- en prostaattumoren moet met voorzichtigheid worden beschouwd; dit zal verder worden onderzocht in post-autorisatiestudies.

Laboratoriumbevindingen

Verminderd aantal lymfocyten

Saxagliptine: er werd een kleine afname in het absoluut aantal lymfocyten van ongeveer 100 cellen/microliter ten opzichte van placebo waargenomen in klinische studies in het saxagliptineprogramma. Het gemiddelde absolute lymfocytenaantal bleef stabiel bij een dagelijkse dosering gedurende maximaal 102 weken. Deze afname van het gemiddelde absolute aantal lymfocyten werd niet in verband gebracht met klinisch relevante bijwerkingen.

Lipiden

Gegevens van de behandelarmen met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine van de drie afzonderlijke studies opgenomen in de gepoolde analyse toonden trends aan van gemiddelde procentuele stijgingen ten opzichte van baseline (afgerond tot op het dichtstbijzijnde tiende) van het totale cholesterol (Totaal C) (variërend van 0,4% tot 3,8%), van het LDL-C (variërend van 2,1% tot 6,9%) en van het HDL-C (variërend van 2,3% tot 5,2%) evenals gemiddelde procentuele dalingen ten opzichte van baseline van de triglyceriden (variërend van -3,0% tot -10,8%).

Bijzondere populaties

Ouderen

Van de 1169 proefpersonen die werden behandeld in de gepoolde veiligheidsdata van de 3 klinische studies waren 1007 proefpersonen (86,1%) jonger dan 65 jaar, 162 proefpersonen (13,9%) 65 jaar of ouder en 9 proefpersonen (0,8%) 75 jaar of ouder. In het algemeen waren de meest gemelde bijwerkingen bij proefpersonen van 65 jaar of ouder vergelijkbaar met die van proefpersonen jonger dan 65 jaar. De therapeutische ervaring bij patiënten van 65 jaar en ouder is beperkt en bij patiënten van 75 jaar en ouder erg beperkt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van een overdosering dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Saxagliptine en zijn belangrijkste metabooliet worden verwijderd door hemodialyse (23% van de dosis over een periode van vier uur). De verwijdering van dapagliflozine door hemodialyse werd niet bestudeerd. Een hoge overdosering of gelijktijdige risico's van metformine kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medische noodsituatie en moet in een ziekenhuis worden behandeld. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD25.

Werkingsmechanisme

Qtrilmet is een combinatie van drie anti-hyperglykemische geneesmiddelen met verschillende en complementaire werkingsmechanismen om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij patiënten met diabetes type 2: metforminehydrochloride, dat behoort tot de klasse van de biguaniden, saxagliptine, een DPP-4-remmer en dapagliflozine, een SGLT2-remmer.

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine kan volgens drie mechanismen werken; door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse, door bescheiden verhoging van de insulinegevoeligheid waardoor de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik in de spieren verbeteren en door vertraging van de absorptie van glucose in de darmen. Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op de glycogeensynthese. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen van membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Saxagliptine is een zeer krachtige (K_i : 1,3 nM), selectieve, reversibele, competitieve remmer van DPP-4, een enzym verantwoordelijk voor de afbraak van incretinehormonen. Dit zorgt voor een glucoseafhankelijke toename van insulinesecretie, wat leidt tot lagere nuchtere en postprandiale bloedglucoseconcentraties.

Dapagliflozine is een zeer krachtige (K_i : 0,55 nM), selectieve, reversibele remmer van de natriumglucose-co-transporter-2 (SGLT-2). Dapagliflozine blokkeert de reabsorptie van gefilterd glucose uit het S1-segment van de renale tubulus, waardoor op een effectieve manier de bloedglucose wordt verlaagd op een glucoseafhankelijke en insulineonafhankelijke wijze. Dapagliflozine verbetert zowel de nuchtere als de postprandiale glucoseplasmapijgel door de renale glucosereabsorptie te verminderen, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine. De toegenomen uitscheiding van glucose via de urine door remming van SGLT-2 levert een osmotische diurese en kan leiden tot een afname van de systolische bloeddruk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van de vaste-dosiscombinatie metformine/saxagliptine/dapagliflozine werd geëvalueerd in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde studies met werkzame controle/placebo bij

volwassenen met type 2-diabetes mellitus. Er werden gedurende 24 weken twee studies met add-ontherapie uitgevoerd, waarbij dapagliflozine aan saxagliptine plus metformine werd toegevoegd of saxagliptine aan dapagliflozine plus metformine werd toegevoegd, gevolgd door een verlenging van de behandeling met 28 weken. In één 24 weken durende studie werden saxagliptine en dapagliflozine toegevoegd aan metformine vergeleken met saxagliptine of dapagliflozine toegevoegd aan metformine. In een van twee ondersteunende studies werd behandeling met saxagliptine en dapagliflozine vergeleken met glibepride bij patiënten die onvoldoende gereguleerd werden met metformine. In de andere studie werd behandeling met saxagliptine en dapagliflozine vergeleken met insuline glargine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd werden met metformine met of zonder een sulfonylureum.

Bloedglucoseregulatie

Add-ontherapie met dapagliflozine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met saxagliptine plus metformine

In een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met een extensieperiode van 28 weken werd de sequentiële toevoeging van 10 mg dapagliflozine aan 5 mg saxagliptine en metformine vergeleken met de toevoeging van placebo aan 5 mg saxagliptine (DPP-4 remmer) en metformine bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en onvoldoende bloedglucoseregulatie ($HbA1c \geq 7\%$ en $\leq 10,5\%$). Driehonderd twintig (320) patiënten werden in gelijke groepen gerandomiseerd naar hetzij de behandelgroep waarin dapagliflozine werd toegevoegd aan saxagliptine plus metformine, hetzij naar de behandelgroep waarin placebo plus saxagliptine plus metformine werd toegediend. De behandelgroepen waren proportioneel goed gebalanceerd wat betreft demografie, kenmerken van de patiënten, kenmerken van de ziekte en medische voorgeschiedenis. De gemiddelde leeftijd bedroeg 55,1 jaar en 54,4 % van de patiënten was vrouw. De gemiddelde anciënniteit van de type 2-diabetes mellitus bij inclusie in de studie was 7,6 jaar, het gemiddelde baseline $HbA1c$ 8,2%. Alle patiënten stonden gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek op een stabiele dosis metformine (dagelijks 1500 mg of meer). 101 patiënten stonden gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek op een maximum dosis van een DPP4-remmer en schakelden dan over naar saxagliptine 5 mg gedurende 8 weken voorafgaand aan de start van de studie. De overige 219 patiënten begonnen 16 weken voorafgaand aan de start van de studie 5 mg saxagliptine in te nemen.

In week 24 werden in de groep waarin dapagliflozine sequentieel werd toegevoegd aan saxagliptine en metformine statistisch significant (p -waarde $< 0,0001$) grotere afnames van het $HbA1c$ bereikt ten opzichte van de groep waarin placebo sequentieel werd toegevoegd aan saxagliptine plus metformine (zie tabel 2). Het effect op het $HbA1c$ waargenomen in week 24 bleef behouden in week 52. De gecorrigeerde gemiddelde veranderingen in $HbA1c$ ten opzichte van baseline waren $-0,74\%$ (95 % BI: $-0,90; -0,57$) voor de groep met dapagliflozine en saxagliptine plus metformine en $0,07\%$ (95% BI: $-0,13; 0,27$) voor de groep met placebo en saxagliptine plus metformine. Het verschil van de gecorrigeerde gemiddelde verandering in week 52 ten opzichte van baseline tussen de behandelgroepen was $-0,81\%$ (95 % BI: $-1,06; -0,55$).

Add-ontherapie met saxagliptine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met dapagliflozine plus metformine

In een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met type 2-diabetes mellitus met onvoldoende bloedglucoseregulatie ($HbA1c \geq 7\%$ en $\leq 10,5\%$) met metformine en dapagliflozine alleen, werd de sequentiële toevoeging van 5 mg saxagliptine aan 10 mg dapagliflozine en metformine vergeleken met de toevoeging van placebo aan 10 mg dapagliflozine en metformine. Honderddrieënvijftig (153) patiënten werden gerandomiseerd naar de behandelgroep waarin saxagliptine werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine en 162 patiënten werden gerandomiseerd naar de behandelgroep waarin placebo werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine. De behandelgroepen waren proportioneel goed gebalanceerd wat betreft demografie, kenmerken van de patiënten, kenmerken van de ziekte en medische voorgeschiedenis. De gemiddelde leeftijd bedroeg 54,6 jaar en 52,7 % van de patiënten was vrouw. De gemiddelde anciënniteit van de

type 2-diabetes mellitus bij inclusie in de studie was 7,7 jaar, het gemiddelde baseline HbA1c 7,9 %. Alle patiënten stonden gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek op een stabiele dosis metformine (dagelijks 1500 mg of meer) en werden daarna gedurende 10 weken voorafgaand aan de start van de studie behandeld met metformine en dapagliflozine 10 mg.

In week 24 bereikte de groep waarin saxagliptine 5 mg sequentieel werd toegevoegd aan dapagliflozine 10 mg en metformine statistisch significant (p -waarde $< 0,0001$) grotere afnames in HbA1c in vergelijking met de groep waarin placebo sequentieel werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine (zie tabel 2). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 bleef behouden in week 52. In week 52 waren de gecorrigeerde gemiddelde verschillen in HbA1c ten opzichte van baseline $-0,38$ % (95 % BI: $-0,53$; $-0,22$) in de groep met saxagliptine en dapagliflozine plus metformine en $0,05$ % (95% BI: $-0,11$; $0,20$) in de groep met placebo en dapagliflozine plus metformine. Het verschil van de gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline tussen de behandelgroepen bedroeg in week 52 $-0,42$ % [95 % BI: $-0,64$; $-0,20$].

Tabel 2. Verandering in HbA1c ten opzichte van baseline in week 24 met uitsluiting van gegevens na rescue-behandeling voor gerandomiseerde proefpersonen – studies MB102129 en CV181168

Werkzaamheidsparameter	Klinische studies naar sequentiële add-on			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan saxagliptine 5 mg + metformine (N=160) [†]	Placebo + saxagliptine 5 mg + metformine (N=160) [†]	Saxagliptine 5 mg toegevoegd aan dapagliflozine 10 mg + metformine (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozine 10 mg + metformine (N=162) [†]
HbA1c (%) in week 24*				
Baseline (gemiddelde)	8,24	8,16	7,95	7,85
Verandering ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde [‡]) (95% BI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Vershil in effect op HbA1c Gecorrigeerde gemiddelde (95% BI) p-waarde	-0,72 (-0,91; -0,53) $< 0,0001$		-0,35 (-0,52; -0,18) $< 0,0001$	

* LRM = Longitudinal repeated measures (longitudinale herhaalde metingen; gebruikmakend van de waarden vóór rescue-behandeling).

[†] N is het aantal gerandomiseerde en behandelde patiënten met meting van de werkzaamheid bij baseline en minimaal 1 meting na baseline.

[‡] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde.

Aandeel patiënten dat een HbA1c < 7% bereikte in studie MB102129 en studie CV181168

In de add-ontherapie-studie waarbij dapagliflozine 10 mg werd toegevoegd aan saxagliptine 5 mg plus metformine lag het aandeel patiënten dat in week 24 HbA1c < 7,0% bereikte hoger in de groep met dapagliflozine 10 mg en saxagliptine 5 mg plus metformine 38,0 % (95% BI [30,9; 45,1]) dan in de

groep met placebo plus saxagliptine 5 mg plus metformine 12,4 % (95% BI [7,0; 17,9]). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 bleef behouden in week 52. Het gecorrigeerde percentage proefpersonen met HbA1c < 7,0% in week 52 bedroeg 29,4 % in de groep met dapagliflozine en saxagliptine plus metformine en 12,6 % in de groep met placebo en saxagliptine plus metformine. Het gecorrigeerde procentuele verschil in week 52 tussen de behandelgroepen was 16,8 %.

In de add-ontherapie-studie waarbij saxagliptine 5 mg werd toegevoegd aan dapagliflozine 10 mg plus metformine lag het aandeel patiënten dat in week 24 HbA1c < 7,0% bereikte hoger in de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine 35,3 % (95 % BI [28,2; 42,2]) dan in de groep met placebo plus dapagliflozine 10 mg plus metformine 23,1 % (95 % BI: [16,9; 29,3]). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 bleef behouden in week 52. Het gecorrigeerde percentage proefpersonen met een HbA1c < 7,0 % in week 52 was 29,3 % in de groep met saxagliptine en dapagliflozine plus metformine en 13,1 % in de groep met placebo en dapagliflozine plus metformine. Het gecorrigeerde procentuele verschil in week 52 tussen de behandelgroepen bedroeg 16,2 %.

Behandeling met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg bij patiënten met onvoldoende glucoseregulering met metformine

In totaal 534 volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus en een onvoldoende bloedglucoseregulering met metformine alleen ($HbA1c \geq 8\%$ en $\leq 12\%$), namen deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudie met werkzame controle met als doel de combinatie van saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg gelijktijdig toegevoegd aan metformine te vergelijken met saxagliptine 5 mg (DPP-4 remmer) of dapagliflozine 10 mg (SGLT-2 remmer) toegevoegd aan metformine. De behandelgroepen waren proportioneel goed gebalanceerd wat betreft demografie, kenmerken van de patiënten, kenmerken van de ziekte en medische voorgeschiedenis. De gemiddelde leeftijd was 53,8 jaar en 49,8% van de patiënten was vrouw. De gemiddelde anciënniteit van diabetes type 2 bij inclusie in de studie was 7,6 jaar, het gemiddelde HbA1c op baseline 8,94% en de patiënten stonden op een stabiele dosis metformine (dagelijks 1500 mg of meer) gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek. De patiënten werden gerandomiseerd naar een van drie dubbelblinde behandelgroepen. Zij kregen hetzij saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in combinatie met metformine, hetzij saxagliptine 5 mg en placebo in combinatie met metformine, hetzij dapagliflozine 10 mg en placebo in combinatie met metformine.

In week 24 werden in de groep met saxagliptine en dapagliflozine significant grotere afnames van HbA1c waargenomen ten opzichte van hetzij de groep met saxagliptine, hetzij de groep met dapagliflozine (zie tabel 3).

Tabel 3. HbA1c in week 24 in een studie met werkzame controle waarbij de combinatie van saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg gelijktijdig toegevoegd aan metformine werd vergeleken met ofwel saxagliptine 5 mg of dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan metformine

Werkzaamheidsparameter	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 [†]	Saxagliptine 5 mg + metformine N=176 [†]	Dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 [†]
HbA1c (%) in week 24*			
Baseline (gemiddelde)	8,93	9,03	8,87
Verandering t.o.v. baseline (aangepast gemiddelde [‡]) (95 % Betrouwbaarheidsinterval [BI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)

Verskil t.o.v. saxagliptine + metformine (aangepast gemiddelde [‡]) (95 % BI)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Verskil t.o.v. dapagliflozine + metformine (aangepast gemiddelde [‡]) (95 % BI)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = Longitudinal repeated measures (longitudinale herhaalde metingen; gebruikmakend van de waarden vóór rescuebehandeling).

† Gerandomiseerde en behandelde patiënten.

‡ Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde.

§ p-waarde < 0,0001.

¶ p-waarde = 0,0166.

Voor de meeste patiënten in deze studie bedroeg het HbA1c bij baseline > 8 % (zie tabel 4). De combinatie saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan metformine liet op consistente wijze grotere afnames van het HbA1c zien, onafhankelijk van de baselinewaarde van het HbA1c, in vergelijking met saxagliptine 5 mg of dapagliflozine 10 mg alleen toegevoegd aan metformine. In een aparte, vooraf gespecificeerde subgroepanalyse, waren de gemiddelde afnames van het HbA1c ten opzichte van de baselinewaarde doorgaans groter bij patiënten met hogere HbA1c-uitgangswaarden.

Tabel 4. HbA1c subgroepanalyse op basis van het baseline HbA1c voor gerandomiseerde personen in week 24

Behandelingen	Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van HbA1c per HbA1c-uitgangswaarde		
	< 8,0%	≥ 8% tot < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptine + dapagliflozine + metformine Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline (95% BI)	-0,80 (n = 37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptine + metformine Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline (95% BI)	-0,69 (n = 29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozine + metformine Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline (95% BI)	-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 = aantal proefpersonen met een baselinewaarde en een waarde in week 24.

Aandeel patiënten dat een HbA1c < 7% bereikte

Van de patiënten in de groep met de combinatie saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg bereikte 41,4 % (95 % BI [34,5; 48,2]) HbA1c-waarden lager dan 7% in vergelijking met 18,3% (95% BI [13,0; 23,5]) van de patiënten in de groep met saxagliptine 5 mg en 22,2% (95% BI [16,1; 28,3]) van de patiënten in de groep met dapagliflozine 10 mg in week 24.

Behandeling met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in vergelijking met glimepiride bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met metformine

In een 52 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met werkzame controle en parallelgroep met een geblindeerde 104 weken durende extensieperiode werd eenmaal daags saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine vergeleken met glimepiride (een sulfonyleureum) opgetitreerd van 1 tot 6 mg plus placebo met metformine bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en een onvoldoende bloedglucoseregulatie ($HbA1c \geq 7,5\%$ en $\leq 10,5\%$) met metformine alleen. Bij de patiënten op glimepiride/placebo werd de dosis geleidelijk verhoogd over een periode van 12 weken, van een dosis van 1 mg per dag tot een optimaal glykemisch effect werd bereikt ($FPG < 6,1$ mmol/l) of tot de hoogst getolereerde dosis. Daarna bleef de dosis glimepiride/placebo hetzelfde, behalve in geval van dosisverlaging om hypoglykemie te voorkomen.

In week 52 bedroeg de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarde $-1,35\%$ voor de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine ($N=218$), in vergelijking met $-0,98\%$ voor de groep met glimepiride plus metformine ($N=212$) (verschil $-0,37\%$, 95% BI $[-0,57, -0,18]$, $p < 0,001$).

Behandeling met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in vergelijking met insuline glargine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met metformine met of zonder sulfonyleureum

In een 24 wekende durende gerandomiseerde, open-label studie met werkzame controle en parallelgroep met een extensieperiode van 28 weken werd eenmaal daags oraal saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine met of zonder sulfonyleureum vergeleken met getitreerde subcutane insuline gargline plus metformine met of zonder sulfonyleureum bij patiënten met type 2-diabetes en een onvoldoende bloedglucoseregulatie ($HbA1c \geq 8,0\%$ en $\leq 12,0\%$).

In week 24 bedroeg de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarde $-1,67\%$ voor de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine met of zonder SU-groep ($N=319$), wat non-inferieur was aan de verandering van $-1,54\%$ in de groep met insuline gargline plus metformine met of zonder SU ($N=312$) (verschil $-0,13\%$, 95% BI $[-0,30; 0,03]$).

Lichaamsgewicht

Bij patiënten met type 2-diabetes mellitus die onvoldoende gereguleerd worden met metformine alleen, zorgde combinatietherapie met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in week 52 voor een significant verschil in verandering van het gemiddelde lichaamsgewicht in vergelijking met glimepiride. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was $-3,11$ kg (95% BI $[-3,65; -2,57]$) in de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine en $-0,95$ kg (95% BI $[0,38; 1,51]$) in de groep met glimepiride plus metformine. Het verschil in gemiddeld lichaamsgewicht tussen de behandelgroepen was $-4,06$ kg (95 % BI $[-4,84; -3,28]$ $p < 0,001$) in week 52.

De combinatie saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine, met of zonder sulfonyleureum, zorgde in week 24 voor een significant verschil in verandering van lichaamsgewicht, in vergelijking met insuline gargline en metformine met of zonder SU. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was $-1,50$ kg (95 % BI $[-1,89; -1,11]$) voor de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine, ten opzichte van $2,14$ kg (95 % BI $[1,75; 2,54]$) in de groep met insuline gargline plus metformine. Het verschil in gemiddeld lichaamsgewicht tussen de behandelgroepen was $-3,64$ kg (95 % BI $[-4,20; -3,09]$ $p < 0,001$).

In de studie waarin saxagliptine en dapagliflozine gelijktijdig werden toegevoegd, was de gecorrigeerde gemiddelde verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline in week 24 (exclusief gegevens na rescuemedicatie) $-2,05$ kg (95 % BI $[-2,52; -1,58]$) in de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine en $-2,39$ kg (95 % BI $[-2,87; -1,91]$) in de

groep met dapagliflozine 10 mg plus metformine, terwijl er geen verandering optrad in de groep met saxagliptine 5 mg plus metformine (0,00 kg) (95 % BI [-0,48; 0,49]).

Bloeddruk

In studie MB102129 en studie CV181168 leidde behandeling met Qtrilmet tot een verandering van de systolische bloeddruk ten opzichte van de baselinewaarde van -1,3 tot -2,2 mmHg en voor de diastolische bloeddruk van -0,5 tot -1,2 mmHg als gevolg van het lichte diuretische effect van Qtrilmet. De bescheiden bloeddrukverlagende effecten waren consistent in de loop van de tijd en in de verschillende behandelgroepen had een vergelijkbaar aantal patiënten in week 24 een systolische bloeddruk < 130 mmHg of een diastolische bloeddruk < 80 mmHg.

In de studie die de gelijktijdige behandeling met saxagliptine en dapagliflozine met glimepiride vergeleek bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met metformine alleen, was de afname van de systolische bloeddruk in week 52 groter in de groep met saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg plus metformine (-2,6 mmHg 95 % BI [-4,4; -0,8]) dan in de groep met glimepiride plus metformine (1,0 mmHg 95 % BI [-0,9; 2,9]). Het verschil in gemiddelde systolische bloeddruk tussen de behandelgroepen bedroeg -3,6 mmHg 95 % BI [-6,3; -1,0] p = 0,007).

Cardiovasculaire veiligheid

In de gepoolde veiligheidsanalyse werden cardiovasculaire (CV) voorvallen die werden beoordeeld en bevestigd als CV-voorvallen gerapporteerd bij in totaal 1,0% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, bij 0,6% in de groep met saxagliptine plus metformine en bij 0,9% in de groep met dapagliflozine plus metformine.

Metformine

De prospectieve gerandomiseerde (UKPDS) studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij diabetes mellitus type 2 aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico op elke diabetesgerelateerde complicatie in de groep met metformine (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), p = 0,0023 en vergeleken met de gecombineerde monotherapiegroepen behandeld met sulfonyleumderivaten of insuline (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), p = 0,0034;
- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, p = 0,017;
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren (p = 0,011) en vergeleken met de gecombineerde monotherapiegroepen behandeld met sulfonyleumderivaten of insuline 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren (p = 0,021);
- een significante afname van het absolute risico op myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren (p = 0,01).

Het onderzoek 'Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction' (SAVOR)

SAVOR was een cardiovasculaire uitkomststudie bij 16.492 patiënten met HbA1c \geq 6,5% en < 12% (12.959 met een vastgestelde CV-aandoening; 3533 met alleen meerdere risicofactoren) die werden gerandomiseerd naar saxagliptine (n = 8280) of placebo (n = 8212) in aanvulling op regionale standaardzorg voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. De studiepopulatie bevatte patiënten \geq 65 jaar (n = 8561) en \geq 75 jaar (n = 2330), met een normale nierfunctie of milde nierinsufficiëntie (n = 13.916) evenals matige (n = 2240) of ernstige (n = 336) nierinsufficiëntie.

Het primaire eindpunt op veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) was een samengesteld eindpunt, bestaand uit de tijd tot het eerste optreden van een van de volgende ernstige

cardiovasculaire voorvallen (MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale ischemische beroerte.

Na een opvolging van gemiddeld 2 jaar behaalde de studie zijn primaire veiligheidseindpunt, waarmee werd aangetoond dat saxagliptine, als toevoeging aan bestaande achtergrondtherapie, het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2-diabetes niet verhoogt ten opzichte van placebo.

Er werd geen voordeel waargenomen met betrekking tot ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) of mortaliteit ongeacht de oorzaak.

Eén component van het secundaire samengestelde eindpunt, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, kwam vaker voor in de groep met saxagliptine (3,5%) dan in de placebogroep (2,8%), met een nominaal statistische significantie in het voordeel van placebo [HR = 1,27; (95% BI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Klinisch relevante factoren met een voorspellende waarde voor een verhoogd relatief risico bij behandeling met saxagliptine konden niet met zekerheid worden aangewezen. Proefpersonen met een verhoogd risico op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, ongeacht de toegewezen behandeling, konden geïdentificeerd worden door bekende risicofactoren voor hartfalen zoals een geschiedenis van hartfalen of een verminderde nierfunctie bij baseline. Proefpersonen op saxagliptine met een geschiedenis van hartfalen of verminderde nierfunctie bij baseline vertoonden, ten opzichte van placebo, echter geen verhoogd risico op de primaire of secundaire samengestelde eindpunten of mortaliteit ongeacht de oorzaak.

Het percentage van een ander secundair eindpunt, mortaliteit ongeacht de oorzaak, was 5,1% in de groep met saxagliptine en 4,6% in de groep met placebo. Cardiovasculair overlijden kwam in vergelijkbare mate voor in beide behandelgroepen. Er was een numerieke onevenredigheid in niet-cardiovasculair overlijden, met een hoger aantal voorvallen bij saxagliptine (1,8%) dan bij placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% BI 1,00; 1,62); p = 0,051].

Dapagliflozine

Er is een meta-analyse uitgevoerd van de cardiovasculaire voorvallen in het klinische programma. In het klinische programma had 34,4% van de proefpersonen een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen (uitgezonderd hypertensie) bij baseline en had 67,9% hypertensie. De risicoverhouding (hazard ratio) wanneer dapagliflozine wordt vergeleken met de comparator was 0,79 (95 % BI: 0,58; 1,07). Dit geeft aan dat in deze analyse dapagliflozine niet in verband gebracht werd met een toename van het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2-diabetes mellitus. Cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en beroerte werden waargenomen met een hazard ratio van 0,77 (95 % CI: 0,54; 1,10).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Qtrilmet in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werd bio-equivalentie aangetoond tussen de Qtrilmet-tabletten en de afzonderlijke componenten (metformine met gereguleerde afgifte, saxagliptine en dapagliflozine) bij gezonde vrijwilligers na toediening in gevoede toestand.

Absorptie

Metformine: na toediening van een eenmalige orale dosis van een tablet metformine met verlengde afgifte wordt de C_{max} bereikt met een mediane waarde van 7 uur en een bereik van 4 tot 8 uur. De mate van absorptie van metformine (gemeten aan de hand van de AUC) uit de metforminetablet met

verlengde afgifte steeg met ongeveer 50% bij toediening met voedsel. Voedsel had geen effect op de C_{\max} en T_{\max} van metformine.

Saxagliptine: saxagliptine werd snel geabsorbeerd na orale toediening in nuchtere toestand. De maximale plasmaconcentraties (C_{\max}) van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet werden bereikt binnen respectievelijk 2 en 4 uur (T_{\max}). De C_{\max} en AUC-waarden van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met verhoging van de saxagliptinedosis en deze dosis-proportionaliteit werd waargenomen bij doseringen tot 400 mg. Na een enkele orale dosis van 5 mg saxagliptine aan gezonde proefpersonen waren de gemiddelde plasma-AUC-waarden voor saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet respectievelijk 78 ng u/ml en 214 ng u/ml. De overeenkomstige C_{\max} -plasmawaarden waren respectievelijk 24 ng/ml en 47 ng/ml. De variatiecoëfficiënten van de C_{\max} en AUC van saxagliptine tussen de proefpersonen waren minder dan 12%.

Dapagliflozine: dapagliflozine werd na orale toediening goed en snel geabsorbeerd. De maximale concentraties van dapagliflozine in plasma (C_{\max}) werden doorgaans binnen 2 uur na toediening op de nuchtere maag bereikt. De geometrisch gemiddelde C_{\max} - en AUC_{τ} -waarden van dapagliflozine bij steady-state na doseringen van 10 mg dapagliflozine eenmaal daags waren respectievelijk 158 ng/ml en 628 ng u/ml. De absolute orale biologische beschikbaarheid van dapagliflozine na toediening van een dosis van 10 mg is 78%. Voedsel heeft een relatief bescheiden effect op de farmacokinetiek van dapagliflozine bij gezonde proefpersonen. Toediening met een vetrijke maaltijd doet de C_{\max} van dapagliflozine met maximaal 50 % afnemen en verlengt de T_{\max} met ongeveer 1 uur, maar verandert de AUC niet in vergelijking met toediening op de nuchtere maag. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Distributie

Metformine: de plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen vormen hoogstwaarschijnlijk een secundair distributiec compartiment. De gemiddelde V_d ligt tussen 63-276 l.

Saxagliptine: de *in-vitro*-eiwitbinding van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet in menselijk plasma is verwaarloosbaar. De verwachting is daarom dat veranderingen van bloedeiwit-niveaus bij diverse ziektebeelden (bijv. nier- of leverfunctiestoornissen) de dispositie van saxagliptine niet zullen veranderen. Het distributievolume van saxagliptine was 205 l.

Dapagliflozine: dapagliflozine is ongeveer voor 91% eiwitgebonden. De eiwitbinding veranderde niet bij verschillende ziektebeelden (bijv. nier- of leverinsufficiëntie). Het gemiddelde distributievolume van dapagliflozine bij steady-state was 118 l.

Biotransformatie

Metformine: metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Saxagliptine: de biotransformatie van saxagliptine wordt primair geregeld door cytochroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). De belangrijkste actieve metaboliet van saxagliptine, 5-OH-saxagliptine, is ook een selectieve, reversibele, competitieve DPP-4-remmer, half zo krachtig als saxagliptine.

Tijdens *in-vitro* studies remden saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 niet, en induceerden evenmin CYP1A2, 2B6, 2C9 en 3A4.

Dapagliflozine: dapagliflozine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, waarbij hoofdzakelijk de inactieve metaboliet dapagliflozine-3-O-glucuronide ontstaat. Dapagliflozine-3-O-glucuronide of andere metabolieten dragen niet bij aan de glucoseverlagende effecten. De vorming van dapagliflozine-

3-O-glucuronide wordt gemedieerd door UGT1A9, een enzym dat in de lever en nieren aanwezig is, en CYP-gemedieerde metabolisatie was een weinig belangrijke klaringsroute bij de mens.

Tijdens in-vitrostudies remde dapagliflozine cytochroom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 niet, en induceerde evenmin CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4. Daarom wordt niet verwacht dat dapagliflozine de metabole klaring zal beïnvloeden van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

Eliminatie

Metformine: de renale klaring van metformine is > 400 ml/min; dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Saxagliptine: de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijden ($t_{1/2}$) van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet zijn respectievelijk 2,5 en 3,1 uur, terwijl de gemiddelde $t_{1/2}$ voor remming van DPP-4 in plasma 26,9 uur was. Saxagliptine wordt geëlimineerd door zowel de nieren als de lever. Na een enkele 50 mg-dosis van ^{14}C -saxagliptine werd 24%, 36% en 75% van de dosis uitgescheiden in de urine als respectievelijk saxagliptine, haar actieve metaboliet en volledige radioactiviteit. De gemiddelde renale klaring van saxagliptine (~230 ml/min) was groter dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (~120 ml/min), wijzend op enige actieve renale uitscheiding.

Dapagliflozine: de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor dapagliflozine was 12,9 uur na een enkele orale dosis van dapagliflozine 10 mg bij gezonde proefpersonen. De gemiddelde totale systemische klaring van intraveneus toegediend dapagliflozine was 207 ml/min. Dapagliflozine en de bijbehorende metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine, waarbij minder dan 2% onveranderd dapagliflozine is.

Lineariteit

Metformine: bij steady-state zijn de AUC en C_{\max} minder dan dosisproportioneel voor metformine met verlengde afgifte binnen het bereik van 500 tot 2000 mg eenmaal daags toegediend.

Saxagliptine: de C_{\max} en AUC van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met de saxagliptinedosis. Bij herhaalde eenmaal daagse toediening werd op geen enkel dosisoniveau een opstapeling van betekenis gezien van saxagliptine of haar belangrijkste metaboliet. Bij eenmaal daagse toediening van doseringen uiteenlopend van 2,5 tot 400 mg saxagliptine gedurende 14 dagen werd geen dosis- of tijdsafhankelijkheid gezien in de klaring van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet.

Dapagliflozine: de blootstelling aan dapagliflozine nam evenredig toe met een toenemende dosis dapagliflozine in het bereik van 0,1 tot 500 mg en de farmacokinetiek veranderde niet met de tijd na herhaalde dagelijkse toediening tot maximaal 24 weken.

Specifieke populaties

Nierinsufficiëntie

Metformine: de beschikbare gegevens bij patiënten met matige nierinsufficiëntie zijn schaars en er kan geen betrouwbare schatting van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep worden gemaakt in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie zijn de plasma- en bloedhalfwaardetijden van metformine langer en is de renale klaring lager, wat leidt tot verhoogde metforminespiegels in plasma (zie rubriek 4.2, 4.2 en 4.4).

Saxagliptine: na toediening van een enkele dosis saxagliptine aan personen met een milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie (of ESRD), ingedeeld op basis van de creatinineklaring, waren de

gemiddelde AUC-waarden voor saxagliptine verhoogd met respectievelijk factor 1,2, en maximaal 2,1 en 4,5 ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. De AUC-waarden van 5-OH-saxagliptine waren ook verhoogd. De mate van nierinsufficiëntie had geen invloed op de C_{\max} van saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet.

Dapagliflozine: bij steady-state (20 mg dapagliflozine eenmaal daags gedurende 7 dagen) was de gemiddelde systemische blootstelling aan dapagliflozine bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie (zoals bepaald door de klaring van iohexol in plasma) verhoogd met respectievelijk 32%, 60% en 87%, ten opzichte van patiënten met diabetes mellitus type 2 en een normale nierfunctie. De steady-state-glucose-uitscheiding in de urine gedurende 24 uur was in hoge mate afhankelijk van de nierfunctie en er werd 85, 52, 18 en 11 g glucose per dag uitgescheiden door patiënten met diabetes mellitus type 2 en respectievelijk een normale nierfunctie of milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De uitwerking van hemodialyse op de blootstelling aan dapagliflozine is onbekend.

Leverinsufficiëntie

Metforminehydrochloride: er werden geen farmacokinetische studies met metformine uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Saxagliptine: bij patiënten met een milde (Child-Pugh klasse A), matige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis waren de blootstellingen aan saxagliptine respectievelijk 1,1, 1,4 en 1,8 maal hoger, en waren de blootstellingen aan BMS-510849 (metaboliet van saxagliptine) respectievelijk 22%, 7% en 33% lager dan die waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

Dapagliflozine: bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) waren de gemiddelde C_{\max} en AUC van dapagliflozine respectievelijk tot 12% en 36% hoger ten opzichte van gezonde overeenkomende controleproefpersonen. Deze verschillen werden als klinisch niet relevant beschouwd. Bij proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) waren de gemiddelde C_{\max} en AUC van dapagliflozine respectievelijk 40% en 67% hoger dan bij gezonde overeenkomende controleproefpersonen.

Ouderen

Metforminehydrochloride: beperkte gegevens van gecontroleerd farmacokinetisch onderzoek met metformine bij gezonde ouderen wijzen erop dat de totale plasmaklaring van metformine is verlaagd, de halfwaardetijd verlengd en de C_{\max} verhoogd, in vergelijking met gezonde jonge proefpersonen. Uit deze gegevens blijkt dat de verandering in de farmacokinetiek van metformine bij veroudering voornamelijk wordt veroorzaakt door een verandering in de nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Saxagliptine: oudere patiënten (65-80 jaar) hadden een circa 60% hogere saxagliptine-AUC dan jonge patiënten (18-40 jaar). Dit wordt niet klinisch relevant geacht.

Dapagliflozine: er is geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling uitsluitend op grond van leeftijd bij patiënten tot en met 70 jaar. Echter, een verhoogde blootstelling wegens leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie kan worden verwacht. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten > 70 jaar oud.

Geslacht

Metforminehydrochloride: de farmacokinetische parameters van metformine verschilden niet significant tussen gezonde proefpersonen en patiënten met type 2-diabetes bij analyse naar geslacht (mannen = 19, vrouwen = 16). Ook het anti-hyperglykemisch effect van metformine was bij gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met type 2-diabetes vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Saxagliptine: bij vrouwen was de systemische blootstelling aan saxagliptine ongeveer 25 % hoger. Op het vlak van de farmacokinetiek werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen mannen en vrouwen.

Dapagliflozine: de gemiddelde AUC_{ss} van dapagliflozine bij vrouwen was naar schatting ongeveer 22% hoger dan bij mannen.

Ras

Metforminehydrochloride: er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetische parameters van metformine volgens ras.

Saxagliptine: ras werd niet geïdentificeerd als een statistisch significante covariabele voor de schijnbare klaring van saxagliptine en haar metaboliet.

Dapagliflozine: er waren geen klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling tussen blanke, zwarte of Aziatische proefpersonen.

Lichaamsgewicht

Saxagliptine: het lichaamsgewicht had een klein en klinisch niet betekenisvol effect op de blootstelling aan saxagliptine. De systemische blootstellingswaarden waren bij vrouwen ongeveer 25% hoger; dit verschil wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Dapagliflozine: het bleek dat de blootstelling aan dapagliflozine afnam met toenemend gewicht. Patiënten met een laag gewicht hebben dus mogelijk een iets hogere blootstelling en patiënten met een hoog gewicht een iets lagere blootstelling. De verschillen in blootstelling werden echter niet als klinisch betekenisvol beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met hetzij metformine, hetzij saxagliptine, hetzij dapagliflozine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Saxagliptine: bij cynomolgusapen veroorzaakte saxagliptine omkeerbare huidbeschadigingen (korsten, zweren en necrose) aan de extremiteiten (staart, vingers of tenen, scrotum en/of neus). Het niveau waarbij geen effect optreedt (*no observed effect level*, NOEL) voor wat betreft huidbeschadigingen is respectievelijk 1 en 2 maal de menselijke blootstelling voor saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de aanbevolen menselijke dosering (RHD) van 5 mg/dag. De klinische relevantie van de huidbeschadigingen is onbekend en ze werden niet waargenomen bij de mens.

Gevallen van immuungerelateerde minimale, niet-progressieve lymfoïde hyperplasie van de milt, lymfeknopen en het beenmerg zonder nadelige restverschijnselen zijn gemeld bij alle diersoorten die zijn onderzocht bij blootstellingen vanaf 7 maal de RHD.

Saxagliptine veroorzaakte gastro-intestinale toxiciteit bij honden, waaronder bloederige/slijmerige ontlasting en enteropathie bij hogere doseringen, met een NOEL van respectievelijk 4 en 2 maal de menselijke blootstelling voor saxagliptine en de voornaamste metaboliet bij RHD. De effecten op het lichaamsgewicht van de nakomelingen werden gezien tot 92 en 120 dagen na de geboorte bij respectievelijk vrouwtjes en mannetjes.

Er werden geen niet-klinische studies gedaan met de combinatie metformine/saxagliptine/dapagliflozine.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Metformine: dierstudies met metformine duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale of foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Saxagliptine: saxagliptine heeft effecten op de fertiliteit bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij hoge doseringen, met duidelijke tekenen van toxiciteit. Saxagliptine was niet teratogeen bij elke dosering die bij ratten en konijnen is onderzocht. Bij hoge doses bij ratten veroorzaakte saxagliptine verminderde botvorming (een vertraging in de ontwikkeling) van het foetale bekken en verminderd foetaal lichaamsgewicht (bij optreden van maternale toxiciteit), met een NOEL van respectievelijk 303 en 30 maal de menselijke blootstelling aan saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD. Bij konijnen waren de effecten van saxagliptine beperkt tot kleine variaties aan het skelet die alleen werden waargenomen bij doseringen waarbij maternale toxiciteit optrad (NOEL van respectievelijk 158 en 224 maal de menselijke blootstelling aan saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD). In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten veroorzaakte saxagliptine een verminderd gewicht van de jongen bij doseringen waarbij maternale toxiciteit optrad, met een NOEL van respectievelijk 488 en 45 maal de menselijke blootstelling aan saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD. De effecten op het lichaamsgewicht van de nakomelingen werden gezien tot 92 en 120 dagen na de geboorte bij respectievelijk vrouwelijke en mannelijke ratten.

Dapagliflozine: directe toediening van dapagliflozine aan pas gespeende jonge ratten en indirecte blootstelling in de laatste fase van de dracht (tijdsperiodes die overeenstemmen met het tweede en derde trimester van de zwangerschap qua ontwikkeling van de nieren bij de mens) en bij het zogen gaan elk gepaard met een hogere incidentie en/of ernstgraad van verwijdingen van het nierbekken en de nierbuizen bij nakomelingen.

In een studie bij jonge ratten, waarbij dapagliflozine rechtstreeks werd toegediend vanaf dag 21 na de geboorte tot dag 90, werden verwijdingen van het nierbekken en de nierbuizen (met dosisgerelateerde toenames in het gewicht van de nieren en macroscopische niervergroting) gemeld bij alle doseringen; de blootstellingen van de jongen aan de laagste geteste dosis waren ≥ 15 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. De verwijdingen van het nierbekken en de nierbuizen die bij jonge dieren werden waargenomen, werden niet volledig ongedaan gemaakt binnen de herstelperiode van ongeveer 1 maand.

Dapagliflozine werd toegediend aan moederratten vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 21 na de geboorte en de jongen werden indirect blootgesteld *in utero* en tijdens het zogen. Er werd een hogere incidentie of ernstgraad van verwijdingen van het nierbekken waargenomen bij volwassen jongen van behandelde wijfjes, maar alleen bij de hoogste bestudeerde dosis (de bijbehorende blootstellingen aan dapagliflozine van moeder en jongen waren respectievelijk 1415 en 137 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De bijkomende ontwikkelingstoxiciteit was beperkt tot dosisgerelateerde afnames van het lichaamsgewicht van de jongen en werd alleen waargenomen bij doses van ≥ 15 mg/kg/dag (de bijbehorende blootstellingen van jongen waren ≥ 29 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De maternale toxiciteit kwam alleen tot uiting bij de hoogste bestudeerde dosis en was beperkt tot afnames, van voorbijgaande aard, in lichaamsgewicht en voedselinname bij de dosis. Het niveau waarbij geen bijwerking optreedt (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) voor ontwikkelingstoxiciteit hangt samen met een maternale systemische blootstelling die 19 keer de menselijke waarde is bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

In aanvullende studies naar de embryonale/foetale ontwikkeling bij konijnen werd voor dapagliflozine bij geen enkele geteste dosis toxiciteit waargenomen, noch bij de moeder noch voor de ontwikkeling; de hoogste geteste dosis kwam overeen met een systemische blootstelling van ongeveer 1191 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. Bij ratten was dapagliflozine noch embryoletaal noch teratogeen bij blootstelling aan maximaal 1441 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumcarmellose (E466)
Crospovidon (E1202)
Hypromellose (E464)
Lactose
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460i)
Silica, tandheelkundig type (E551)

Filmomhulling

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Macrogol (E1521)
Poly(vinylalcohol) (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Macrogol (E1521)
Poly(vinylalcohol) (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PCTFE-Alu blisterverpakking
Houdbaarheid: 2 jaar

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakking
Houdbaarheid: 30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking
Bewaren beneden 30°C.

PA/alu/PVC/alu blisterverpakking
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking

Verpakkingen van 14, 28, 56 en 196 tabletten met geregleerde afgifte in blisterverpakkingen met kalender.

Verpakkingen van 14, 28, 56, 60 en 196 tabletten met geregleerde afgifte in blisterverpakkingen.

PA/alu/PVC/alu blisterverpakking

Verpakkingen van 14, 28, 56, 60 en 196 tabletten met geregleerde afgifte in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met geregleerde afgifte

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking

EU/1/19/1401/001 14 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/002 28 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/003 56 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/004 60 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/005 196 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/006 14 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

EU/1/19/1401/007 28 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

EU/1/19/1401/008 56 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

EU/1/19/1401/009 196 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

PA/alu/PVC/alu blisterverpakking

EU/1/19/1401/010 14 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/011 28 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/012 56 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/013 60 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/014 196 tabletten met geregleerde afgifte

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met geregleerde afgifte

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking

EU/1/19/1401/015 14 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/016 28 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/017 56 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/018 60 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/019 196 tabletten met geregleerde afgifte

EU/1/19/1401/020 14 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

EU/1/19/1401/021 28 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

EU/1/19/1401/022 56 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

EU/1/19/1401/023 196 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

PA/alu/PVC/alu blisterverpakking

EU/1/19/1401/024 14 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/19/1401/025 28 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/19/1401/026 56 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/19/1401/027 60 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/19/1401/028 196 tabletten met gereguleerde afgifte

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 November 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Zweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte metforminehydrochloride/saxagliptine/dapagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride, saxagliptinehydrochloride overeenkomend met 2,5 mg saxagliptine en dapagliflozinepropaangediolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met gereguleerde afgifte

14 tabletten met gereguleerde afgifte
28 tabletten met gereguleerde afgifte
56 tabletten met gereguleerde afgifte
60 tabletten met gereguleerde afgifte
196 tabletten met gereguleerde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking:

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking:

EU/1/19/1401/001 14 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/002 28 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/003 56 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/004 60 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/005 196 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/006 14 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)
EU/1/19/1401/007 28 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)
EU/1/19/1401/008 56 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)
EU/1/19/1401/009 196 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

PA/alu/PVC/alu blisterverpakking:

EU/1/19/1401/010 14 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/011 28 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/012 56 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/013 60 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/014 196 tabletten met geregleerde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten
metformine HCl/saxagliptine/dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN MET KALENDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten
metformine HCl/saxagliptine/dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma. Di. Woe. Don. Vrij. Zat. Zon.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte metforminehydrochloride/saxagliptine/dapagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, saxagliptinehydrochloride overeenkomend met 2,5 mg saxagliptine en dapagliflozinepropanediolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met gereguleerde afgifte

14 tabletten met gereguleerde afgifte

28 tabletten met gereguleerde afgifte

56 tabletten met gereguleerde afgifte

60 tabletten met gereguleerde afgifte

196 tabletten met gereguleerde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking:

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking:

EU/1/19/1401/015 14 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/016 28 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/017 56 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/018 60 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/019 196 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/020 14 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)
EU/1/19/1401/021 28 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)
EU/1/19/1401/022 56 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)
EU/1/19/1401/023 196 tabletten met geregleerde afgifte (blisterverpakking met kalender)

PA/alu/PVC/alu blisterverpakking:

EU/1/19/1401/024 14 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/025 28 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/026 56 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/027 60 tabletten met geregleerde afgifte
EU/1/19/1401/028 196 tabletten met geregleerde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten
metformine HCl/saxagliptine/dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN MET KALENDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten
metformine HCl/saxagliptine/dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma. Di. Woe. Don. Vrij. Zat. Zon.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte **Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte** metforminehydrochloride/saxagliptine/dapagliflozine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Qtrilmet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Qtrilmet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Qtrilmet bevat de werkzame stoffen metformine, saxagliptine en dapagliflozine. Ze behoren allemaal tot een groep medicijnen die 'orale antidiabetesmiddelen' wordt genoemd. Dit geneesmiddel wordt via de mond ingenomen voor de behandeling van diabetes en elke werkzame stof werkt op een andere manier om de aandoening te behandelen.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij de behandeling van een bepaalde vorm van diabetes die 'type 2-diabetes' wordt genoemd. Als u type 2-diabetes heeft, dan maakt uw alvleesklier niet genoeg insuline aan of is uw lichaam niet in staat om de aangemaakte insuline op de juiste manier te gebruiken. Dit leidt tot een hoog gehalte aan suiker (glucose) in uw bloed. De drie geneesmiddelen in Qtrilmet verlagen de hoeveelheid suiker in het bloed door ervoor te zorgen dat het in cellen wordt opgenomen of uit het lichaam wordt verwijderd via de urine.

Qtrilmet wordt alleen aan volwassenen van 18 jaar en ouder gegeven. Het wordt gebruikt indien uw diabetes niet voldoende kan worden gereguleerd met andere orale geneesmiddelen tegen diabetes, in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging. Het wordt alleen ingenomen of het kan worden gecombineerd met een ander type geneesmiddel voor de behandeling van diabetes dat 'sulfonylureum' wordt genoemd.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U heeft eerder een ernstige allergische reactie gehad op bepaalde andere geneesmiddelen die worden gebruikt om uw bloedsuikergehalte te reguleren, namelijk:
 - o 'gliptines' (of DPP-4-remmers) zoals alogliptine, linagliptine en sitagliptine, of,
 - o 'gliflozines' (of SGLT-2 remmers) zoals canagliflozine en empagliflozine;
- U heeft ongereguleerde diabetes met:
 - o ernstige hyperglykemie (zeer hoge bloedglucose),

- misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies,
- lactaatacidose (zie ‘Risico op lactaatacidose’ hieronder),
- ketoacidose, een toestand waarbij zogenaamde ‘ketonlichamen’ zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch pre-coma tot gevolg kan hebben. De verschijnselen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van uw adem;
- U bent ooit in een diabetisch coma geraakt;
- U heeft een sterk verminderde nierfunctie;
- U heeft een ernstige infectie;
- U heeft veel lichaamsvocht verloren (dehydratie) wegens langdurige of ernstige diarree of wanneer u verschillende keren na elkaar heeft overgegeven (zie hieronder ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’);
- U heeft kortgeleden een hartaanval gehad, of u lijdt aan hartfalen, of u heeft ernstige problemen met uw bloedsomloop of u heeft moeilijkheden bij het ademen;
- U heeft problemen met uw lever;
- U drinkt grote hoeveelheden alcohol (iedere dag of alleen zo nu en dan) (zie ook de rubriek ‘Waarop moet u letten met alcohol?’).

Gebruik Qtrilmet niet wanneer een van bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u begint met het gebruik van Qtrilmet.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt en tijdens de behandeling:

- als u last heeft van braken, maagpijn (buikpijn), spierkrampen, een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid, moeite met uw ademhaling, een verminderde lichaamstemperatuur of een trage hartslag. Dit kunnen verschijnselen zijn van een zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking, **lactaatacidose** genoemd, die kan optreden met Qtrilmet, vooral als uw nieren niet goed werken. Het risico op het krijgen van lactaatacidose is ook verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (dehydratie) (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen, en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam minder zuurstof krijgt (zoals acute ernstige hartziekten). **Stop met het gebruik van Qtrilmet en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van verschijnselen van lactaatacidose**, aangezien deze aandoening een medisch noodgeval is dat kan leiden tot coma;
- als u last heeft van snel gewichtsverlies, misselijkheid of overgeven, buikpijn, overmatig dorstgevoel, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet. Dit kunnen verschijnselen zijn van een andere zeldzame, maar zeer ernstige en soms levensbedreigende aandoening, **diabetische ketoacidose** genoemd. Bij deze aandoening nemen de niveaus van bepaalde stoffen (‘ketonlichamen’ genoemd) in uw urine of bloed toe, wat kan worden vastgesteld door middel van testen. Het risico op het ontwikkelen van diabetische ketoacidose wordt mogelijk verhoogd door gedurende langere tijd te vasten, overmatig alcoholgebruik, uitdroging, plotselinge verlagingen van uw insulinedosering, een grote chirurgische ingreep of een ernstige ziekte (die de behoefte van het lichaam aan insuline verhoogt). **Stop met het gebruik van Qtrilmet en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van bepaalde verschijnselen van diabetische ketoacidose, omdat deze aandoening een medisch noodgeval is;**
- als u veel lichaamsvocht verliest, zoals bij veelvuldig braken, diarree, koorts, misselijkheid (zich ziek voelen), veel zweten bij hitte of wanneer u niet kunt eten of drinken. **Stop gedurende korte tijd met het gebruik van Qtrilmet indien u een aandoening heeft waarbij uitdroging kan optreden** en bespreek met uw arts wat u moet doen en wanneer u weer moet beginnen met het gebruiken van Qtrilmet;

- als u 'type 1-diabetes' heeft. Qtrilmet mag niet worden gebruikt om deze aandoening te behandelen;
- als u een aandoening aan de alvleesklier (pancreas) heeft of heeft gehad;
- als u een verminderde nierfunctie of leverproblemen heeft;
- als het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden (weerstand) is verminderd, bijvoorbeeld bij de ziekte aids of wanneer u geneesmiddelen gebruikt na een orgaantransplantatie;
- als u ooit een ernstige (allergische) overgevoeligheidsreactie heeft gehad of als uw arts u heeft verteld dat u er mogelijk een heeft gehad;
- als u in het verleden een ernstige hartziekte heeft gehad;
- als u risicofactoren heeft op het ontwikkelen van hartfalen, zoals problemen met uw nieren. Uw arts zal u de verschijnselen van hartfalen uitleggen. De signalen kunnen onder andere zijn: kortademigheid, een snelle gewichtstoename en opzwellen van de enkels of voeten (voetoeдем). Let op deze verschijnselen en bel onmiddellijk uw arts, apotheker of verpleegkundige als u er een van ervaart;
- als u een te lage bloeddruk heeft of ooit heeft gehad (hypotensie);
- als u zeer hoge bloedsuikerwaarden heeft en daardoor meer kans heeft om uitgedroogd te raken (u verliest te veel lichaamsvocht). Mogelijke verschijnselen van uitdroging worden vermeld in rubriek 4. Vertel het aan uw arts als u zulke verschijnselen heeft, voordat u begint met Qtrilmet;
- als u vaak urineweginfecties krijgt of een ernstige urineweginfectie heeft, met inbegrip van urosepsis of pyelonefritis, wat koorts, rillingen, een branderig gevoel tijdens het plassen (urineren), bloed in de urine en pijn in uw rug of zij kan veroorzaken. U moet onmiddellijk uw arts, apotheker of verpleegkundige bellen als u een van deze verschijnselen heeft;
- als u ernstige gewrichtspijn heeft;
- als u pioglitazon gebruikt om uw bloedsuikerspiegel te verlagen. Mogelijk is het gebruik van Qtrilmet niet aanbevolen;
- als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt: glucocorticoïden, bèta-2-agonisten, diuretica, carbamazepine, dexamethason, fenobarbital, fenytoïne, of rifampicine. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van Qtrilmet verminderen (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?');
- als u 75 jaar of ouder bent;
- als bloedonderzoek laat zien dat het aantal rode bloedcellen in uw bloed te hoog is.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Qtrilmet gaat gebruiken.

Chirurgische ingrepen en operaties

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met het gebruik van Qtrilmet tijdens en gedurende enige tijd na de operatie. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u opnieuw kan starten met uw behandeling met Qtrilmet.

Diabetische huid- en voetproblemen

Beschadigingen van de huid, zoals wondjes of zweren, zijn een vaak voorkomend probleem bij diabetes. Huiduitslag kan optreden met zowel saxagliptine als dapagliflozine (zie rubriek 4). Volg het advies van uw arts of verpleegkundige over huidverzorging. Neem contact op met uw arts als u blaren op uw huid heeft, omdat dit een teken kan zijn van een aandoening die bulleus pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen uw behandeling met Qtrilmet te stoppen.

Het is belangrijk dat u uw voeten regelmatig controleert en dat u zich houdt aan het advies over voetverzorging dat u van uw zorgverlener heeft gekregen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van de volgende verschijnselen: pijn, gevoeligheid, roodheid of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, met koorts of een algeheel gevoel van onwelzijn. Deze verschijnselen kunnen wijzen op een zeldzame maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum of Fournier-gangreen, dat het weefsel onder de huid beschadigt. Fournier-gangreen dient onmiddellijk te worden behandeld.

Nierfunctie

Voordat u begint met dit geneesmiddel en tijdens de periode dat u dit geneesmiddel gebruikt, moeten uw nieren gecontroleerd worden met een bloedonderzoek. Uw nierfunctie zal minstens één keer per jaar worden gecontroleerd of vaker als u op leeftijd bent en/of als u een verslechtering van de nierfunctie heeft.

Urinetesten

Vanwege de manier waarop Qtrilmet werkt, zal uw urine positief testen op de aanwezigheid van suiker zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Qtrilmet wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar want het is niet onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Qtrilmet nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Het informeren van uw arts is bijzonder belangrijk als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen om uw bloeddruk te verlagen, waaronder ACE-remmers (zoals enalapril of ramipril), angiotensine-II-receptorantagonisten (zoals losartan of candesartan);
- insuline, sulfonylureumderivaten (zoals glimepiride) of pioglitazon om uw bloedsuiker te verlagen;
- geneesmiddelen die de productie van urine verhogen en de bloeddruk verlagen (diuretica). Uw arts kan u vragen te stoppen met het gebruik van Qtrilmet. Mogelijke verschijnselen dat uw lichaam te veel vocht verliest, worden vermeld in rubriek 4;
- geneesmiddelen die de hoeveelheid metformine in uw bloed kunnen veranderen, vooral als u een verminderde nierfunctie heeft (zoals verapamil, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib of olaparib);
- geneesmiddelen die een of meerdere van de volgende werkzame stoffen bevatten:
 - o bèta-2-agonisten – gebruikt om astma te behandelen,
 - o carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne – gebruikt tegen epilepsie (toeval) of sommige vormen van chronische pijn,
 - o cimetidine – gebruikt om maagproblemen te behandelen,
 - o corticosteroiden zoals dexamethason – gebruikt om ontstekingen te behandelen bij ziekten zoals astma en artritis,
 - o diltiazem – gebruikt om angina pectoris (pijn op de borst) te behandelen of de bloeddruk te verlagen,
 - o ketoconazoltabletten – gebruikt om het syndroom van Cushing (wanneer het lichaam te veel cortisol aanmaakt) te behandelen,
 - o rifampicine – een antibioticum dat wordt gebruikt om infecties zoals tuberculose te behandelen,
 - o niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zoals ibuprofen en celecoxib (een 'COX-2-remmer') – gebruikt om pijn en ontstekingen te behandelen.

Wanneer een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts voordat u Qtrilmet gebruikt.

Als u een injectie van een contrastmiddel met jodium in uw bloedstroom moet krijgen, bijvoorbeeld voor het maken van een röntgenfoto of scan, moet u stoppen met het gebruik van Qtrilmet voorafgaand aan of op het moment van de injectie. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u opnieuw moet starten met uw behandeling met Qtrilmet.

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd het overmatig gebruik van alcohol tijdens het gebruik van Qtrilmet omdat dit het risico op lactaatacidose kan verhogen (zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ en ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Zwangerschap en borstvoeding

Qtrilmet wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en uw arts zal u vragen de behandeling met dit geneesmiddel te stoppen indien u zwanger wordt of van plan bent zwanger te worden. Bespreek met uw arts hoe uw bloedsuiker het best onder controle gehouden kan worden tijdens uw zwangerschap.

U mag Qtrilmet niet gebruiken als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te gaan geven. Metformine komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Het is niet bekend of saxagliptine en dapagliflozine in de moedermelk terechtkomen. Wanneer u borstvoeding geeft of wilt gaan geven, bespreek dit dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat Qtrilmet invloed zal hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Als u zich duizelig voelt tijdens het gebruik van Qtrilmet, neem dan geen deel aan het verkeer en gebruik geen gereedschap of machines. Het kan ook gevaarlijk zijn deel te nemen aan het verkeer of machines te gebruiken als uw bloedsuikervwaarden te laag worden (hypoglykemie). Dit kan leiden tot rillen, zweten, een versnelde hartslag, gezichtsstoornissen, hoofdpijn en verwardheid.

Qtrilmet bevat lactose

Qtrilmet bevat lactose (melksuiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen, raadpleeg dan uw arts voordat u begint met dit middel.

Dit geneesmiddel bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het middel in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u innemen?

Uw arts zal een geschikte dosis van Qtrilmet voorschrijven, afhankelijk van uw bloedsuikerspiegel en de diabetesgeneesmiddelen die u eerder gebruikte. De aanbevolen dosering is twee tabletten eenmaal daags.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van Qtrilmet is 2000 mg metformine, 5 mg saxagliptine en 10 mg dapagliflozine.

Overschakelen naar Qtrilmet

Als u al metformine, saxagliptine en dapagliflozine gebruikt als losse tabletten of saxagliptine en dapagliflozine als een combinatie samen met metformine, kan uw arts u vragen om over te schakelen naar dit geneesmiddel zodat u maar één tablet hoeft in te nemen. Om overdosering te voorkomen, moet u niet langer doorgaan met het innemen van de afzonderlijke tabletten van deze geneesmiddelen terwijl u Qtrilmet neemt.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Slik de tabletten in hun geheel door met een half glas water.
- Neem uw tabletten in met voedsel. Dit verkleint het risico op bijwerkingen in de maag.
- Neem de tabletten iedere dag rond hetzelfde tijdstip in.

U kunt enkele overblijfselen van de omhulling van de tablet zien in uw ontlasting. Dit is normaal; het is wat er overblijft van de tablet nadat al het geneesmiddel is vrijgegeven.

Uw arts kan andere geneesmiddelen voorschrijven om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verlagen. Denk eraan andere geneesmiddelen in te nemen zoals uw arts u dat heeft verteld. Dit zal helpen om de beste resultaten voor uw gezondheid te krijgen.

Dieet en lichaamsbeweging

Om uw diabetes onder controle te houden, moet u het advies van uw arts over dieet en lichaamsbeweging blijven opvolgen, zelfs als u dit geneesmiddel gebruikt. Als u een speciaal dieet volgt voor diabetici om gewicht te verliezen, ga hier dan vooral mee door terwijl u Qtrilmet neemt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem direct contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis als u meer Qtrilmet-tabletten heeft ingenomen dan zou moeten. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Hoge overdosering kan leiden tot lactaatacidose (zie rubriek 2 en 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wat moet u doen als u vergeten bent Qtrilmet op tijd in te nemen?

- Als het minder dan 12 uur geleden is dat u uw dagelijkse dosis had moeten innemen, neem dan een dosis Qtrilmet in zodra u eraan denkt. Neem dan de volgende dosis in op het gewone tijdstip.
- Als het meer dan 12 uur geleden is dat u uw dagelijkse dosis had moeten innemen, sla dan de gemiste dosis over. Neem daarna uw volgende dosis in op het gewone tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis Qtrilmet om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Qtrilmet zonder eerst met uw arts hierover gesproken te hebben. Uw bloedsuiker kan stijgen zonder dit geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige verschijnselen hebben direct medische aandacht nodig:

U moet stoppen met het gebruik van Qtrilmet en onmiddellijk een arts raadplegen als u een van de volgende ernstige bijwerkingen vaststelt:

- **Een ernstige allergische (overgevoeligheds-) reactie**, dit komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
Verschijnselen van een ernstige allergische reactie:
 - o huiduitslag,
 - o rode, gezwollen vlekken op de huid (netelroos),
 - o zwelling van het gezicht, de lippen, tong en keel waardoor ademen of slikken moeilijk kan zijn.Uw arts kan u een geneesmiddel voorschrijven om uw allergische reactie te behandelen en kan u een ander geneesmiddel voor uw diabetes voorschrijven.
- **Lactaatacidose**, dit komt zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
Qtrilmet kan een zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking veroorzaken, lactaatacidose genoemd.

Verschijnselen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven,
- maagpijn (buikpijn),
- spierkrampen,
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid,
- moeite met ademhaling,
- verminderde lichaamstemperatuur en vertraagde hartslag.

Indien dit zich voordoet, **moet u stoppen met het gebruik van Qtrilmet en onmiddellijk een arts raadplegen of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan**, omdat lactaatacidose tot coma kan leiden.

- **Pancreatitis**, komt soms voor (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Verschijnselen van pancreatitis:

- ernstige en aanhoudende buikpijn (in de buurt van uw maag) die mogelijk uitstraalt naar uw rug,
- misselijkheid en overgeven.

- **Dehydratatie (verlies van te veel vocht uit uw lichaam)**, komt soms voor (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Verschijnselen van dehydratatie zijn:

- zeer droge en plakkerige mond, zeer dorstig gevoel,
- zich zeer slaperig of moe voelen,
- weinig of niet plassen,
- versnelde hartslag.

- **Infectie van de urineweg**, komt vaak voor (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Verschijnselen van een ernstige infectie van de urinewegen zijn onder andere:

- koorts, rillingen,
- branderig gevoel bij het plassen (urineren),
- veranderde urinefrequentie, waaronder dringende behoefte om vaker te plassen,
- slecht ruikende of troebele urine,
- pijn in uw rug of zij.

- **Diabetische ketoacidose**, komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

Verschijnselen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’) zijn:

- verhoogde hoeveelheid ‘ketonlichamen’ in uw urine of bloed, aangetoond door tests,
- snel gewichtsverlies,
- zich misselijk voelen of overgeven,
- buikpijn,
- overmatige dorst,
- snel en diep ademen,
- verwardheid,
- zich ongewoon slaperig of vermoeid voelen,
- een zoete adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een veranderde geur van uw urine of zweet.

Dit kan optreden ongeacht uw bloedsuikerwaarde. Uw arts kan beslissen uw behandeling met Qtrilmet tijdelijk of definitief te stoppen.

Stop met het gebruik van Qtrilmet en ga onmiddellijk naar een arts als u een van de hierboven vermelde ernstige bijwerkingen vaststelt.

Raadpleeg onmiddellijk een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende bijwerkingen vaststelt:

- **Necrotiserende fasciitis van het perineum** of Fournier-gangreen, een ernstige infectie van weke delen van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, wat zeer zelden voorkomt (zie rubriek 2 ‘Diabetische huid- en voetproblemen’).

Raadpleeg zo spoedig mogelijk uw arts als u een van de volgende bijwerkingen vaststelt:

- **Lage bloedsuikergehaltes (hypoglykemie)**, komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) bij gelijktijdig gebruik met andere middelen tegen diabetes die hypoglykemie veroorzaken.
Verschijnselen van een te laag bloedsuikergehalte zijn:
 - o rillen, zweten, zich zeer angstig voelen, versnelde hartslag,
 - o hongerig gevoel, hoofdpijn, verandering van het gezichtsvermogen,
 - o een stemmingsverandering of verwardheid.
 Uw arts zal u zeggen hoe u lage bloedsuikergehaltes moet behandelen en wat u moet doen indien u een van bovenvermelde verschijnselen krijgt.

Andere bijwerkingen bij het gebruik van Qtrilmet:

Zeer vaak

- misselijkheid, braken,
- diarree of buikpijn,
- verminderde eetlust,
- infectie van de bovenste luchtwegen, met name:
 - o infectie van het bovenste deel van de borst of longen,
 - o infectie van de bijholten met pijn en een drukkend gevoel achter uw wangen en ogen (bijholteontsteking of sinusitis),
 - o een ontstoken neus of keel (nasofaryngitis) (tekenen hiervan omvatten een verkoudheid of keelpijn).

Vaak

- genitale infectie (spruw) van uw penis of vagina (te merken aan irritatie, jeuk, ongebruikelijke afscheiding of geur)
- rugpijn
- meer plassen dan gebruikelijk of vaker moeten plassen
- duizeligheid
- vermoeidheid
- ernstige gewrichtspijn (artralgie)
- buikpijn en indigestie (dyspepsie)
- overgeven, ontsteking van de maag (gastritis)
- een ontstoken maag of darm meestal veroorzaakt door een infectie (gastro-enteritis)
- hoofdpijn, spierpijn (myalgie)
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoeken (verandering van de hoeveelheid cholesterol of vetten in uw bloed, verhoging van het aantal rode bloedcellen in uw bloed of verminderde creatinineklaring via de nieren)
- huiduitslag
- smaakveranderingen
- zwelling van de handen, enkels, of voeten (perifeer oedeem)

Soms

- dorst
- verstopping (obstipatie)
- 's nacht wakker worden om te plassen
- droge mond
- gewichtsafname
- verminderde nierfunctie, toename van creatinine of ureum (aangetoond door bloedonderzoeken)
- huiduitslag die kan bestaan uit bultjes, huidirritatie of een jeukend gevoel
- moeilijkheden om een erectie te krijgen of te behouden (erectiestoornis)
- schimmelinfectie

- lichte allergische (overgevoeligheds-) reactie (huiduitslag)
- jeuk rond geslachtsdelen (genitale jeuk of vulvovaginale jeuk) of ongemak bij het plassen

Zeer zelden

- verminderde vitamine B₁₂-waarden in het bloed
- abnormale leverfunctiewaarden, ontsteking van de lever (hepatitis)
- roodheid van de huid (erytheem), jeuk of een jeukende huiduitslag (netelroos)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- blaren op de huid (bulleus pemfigoïd)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

PVC/PCTFE/alu blisterverpakking:

Bewaren beneden 30°C.

PA/alu/PVC/alu-blisterverpakking:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn metformine, saxagliptine en dapagliflozine.
 - Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte:*
 - Elke tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride, saxagliptinehydrochloride overeenkomend met 2,5 mg saxagliptine en dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.
 - Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte:*
 - Elke tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, saxagliptinehydrochloride overeenkomend met 2,5 mg saxagliptine en dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - tabletkern: natriumcarmellose (E466) (zie rubriek 2 'Dit geneesmiddel bevat natrium'), microkristallijne cellulose (E460i), crospovidon (E1202), hypromellose (E464), lactose (zie rubriek 2 'Qtrilmet bevat lactose'), magnesiumstearaat (E470b), silica, tandheelkundig type (E551).

- filmomhulling:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte:
Macrogol (E1521), poly(vinylalcohol) (E1203), titaandioxide (E171), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte:
Macrogol (E1521), poly(vinylalcohol) (E1203), titaandioxide (E171), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Qtrilmet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn beige, bolronde, ovale tabletten van 11 x 21 mm, met op de ene zijde de inscriptie '3005'.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn groene, bolronde, ovale tabletten van 11 x 21 mm, met op de ene zijde de inscriptie '3002'.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte en Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn beschikbaar in blisterverpakkingen. De verpakkingsgrootten zijn 14, 28, 56 en 196 tabletten met gereguleerde afgifte in kalenderblisterverpakkingen en 14, 28, 56, 60 en 196 tabletten met gereguleerde afgifte in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in uw land in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Zweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.