

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Cada comprimido contiene 850 mg de hidrocloreto de metformina, saxagliptina hidrocloreto equivalente a 2,5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Cada comprimido contiene 1.000 mg de hidrocloreto de metformina, saxagliptina hidrocloreto equivalente a 2,5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 48 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada (comprimido).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Comprimido beige, biconvexo, ovalado de 11 x 21 mm, con 3005 grabado en una cara.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Comprimido verde, biconvexo, ovalado de 11 x 21 mm, con 3002 grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Qtrilmet está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2:

- para mejorar el control glucémico cuando la metformina con o sin sulfonilurea (SU) y saxagliptina o dapagliflozina no proporcionan un adecuado control glucémico.
- cuando ya están siendo tratados con metformina y saxagliptina y dapagliflozina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Cada comprimido contiene una dosis fija de metformina, saxagliptina y dapagliflozina (ver sección 2). Si no está disponible la concentración adecuada de Qtrilmet, debe tomarse cada componente por separado en lugar de la combinación de liberación modificada.

La dosis máxima recomendada de Qtrilmet es metformina 2.000 mg/saxagliptina 5 mg/dapagliflozina 10 mg.

En pacientes no controlados adecuadamente con la combinación de saxagliptina o dapagliflozina y metformina

Los pacientes deben recibir una dosis diaria total de Qtrilmet equivalente a 5 mg de saxagliptina, 10 mg de dapagliflozina, además de la dosis diaria total de metformina, o la dosis terapéuticamente más cercana, que ya se esté tomando. La dosis que se debe tomar es de dos comprimidos por vía oral, una vez al día a la misma hora del día, con alimentos.

Cambio de metformina, saxagliptina y dapagliflozina en comprimidos separados

Los pacientes que toman comprimidos separados de metformina, saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg y cambian a Qtrilmet, deben recibir la misma dosis diaria de metformina, saxagliptina y dapagliflozina que ya están tomando o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina. La dosis que se debe tomar es de dos comprimidos por vía oral, una vez al día a la misma hora del día, con alimentos.

Cambio de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación modificada

En pacientes que cambien de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación modificada, la dosis de Qtrilmet debería de proporcionar metformina a la dosis que ya se está tomando, o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Omisión de dosis

Si se omite una dosis y quedan ≥ 12 horas hasta la siguiente dosis, la dosis se debe tomar. Si se omite una dosis y quedan < 12 horas hasta la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis omitida y la siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Debido a que los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) son más susceptibles de tener disminuida la función renal, este medicamento debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesario vigilar la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4). También se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con este medicamento (ver las secciones 4.4 y 5.2). Debido a la limitada experiencia terapéutica con este medicamento en pacientes de 75 años y mayores, no se recomienda iniciar la terapia en esta población.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de dosis para Qtrilmet en pacientes con insuficiencia renal leve, TFG 60-89 ml/min.

Una TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento con medicamentos que contienen metformina, y al menos una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

Este medicamento no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con una TFG < 60 ml/min (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Este medicamento no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Qtrilmet debe administrarse vía oral, una vez al día, a la misma hora del día y con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. Cada comprimido debe tragarse entero.

Ocasionalmente, los excipientes inactivos de este medicamento se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse al comprimido original.

4.3 Contraindicaciones

Qtrilmet está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o a cualquier inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) (ver las secciones 4.4, 4.8 y 6.1);
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) (ver las secciones 4.4 y 4.8);
- pre-coma diabético (ver sección 4.4);
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2);
- trastornos agudos que puedan alterar la función renal, como:
 - o deshidratación,
 - o infección grave,
 - o shock;
- enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
 - o insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - o infarto de miocardio reciente,
 - o shock;
- insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 5.2);
- intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Qtrilmet se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia

hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Qtrilmet y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados a más de 5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l. Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga inusual, o somnolencia. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Qtrilmet.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con Qtrilmet se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con Qtrilmet, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej. pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores de SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor de SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con diabetes tipo 1 y Qtrilmet no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1. En estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, CAD fue notificada con frecuencia.

Monitorización de la función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (pacientes con TFG < 60 ml/min), una alta proporción de pacientes tratados con dapagliflozina tuvieron reacciones adversas de aumento de creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), e hipotensión, en comparación con el placebo. Por lo tanto, Qtrilmet no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (pacientes con TFG < 60 ml/min). Este medicamento no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFG < 30ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4).

Se debe evaluar la función renal:

- antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular, en adelante (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2);
- antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica (ver sección 4.5);
- para una función renal con niveles de TFG que se aproximan a una insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de una TFG < 60 ml/min, se debe suspender el tratamiento.

La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3).

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido al mecanismo de acción de la dapagliflozina, Qtrilmet aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con riesgo de depleción de volumen (por ejemplo, en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa) (ver sección 4.5) o que presenten depleción del volumen, por ejemplo debido a enfermedades agudas (tales como enfermedad aguda gastrointestinal con náuseas, vómitos o diarrea).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo, con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo Qtrilmet, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen, se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Pancreatitis aguda

Se ha asociado el uso de inhibidores DPP-4 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda; dolor abdominal persistente y grave. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En la experiencia poscomercialización de saxagliptina, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores de SGLT2 (ver sección 4.8). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema, o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Qtrilmet e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia poscomercialización con saxagliptina, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han registrado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad a Qtrilmet, este medicamento debe ser interrumpido. El evento debe ser evaluado y debe establecerse un tratamiento alternativo para la diabetes (ver la sección 4.8).

Infecciones del tracto urinario

El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario (ver sección 4.8). Los pacientes con señales y síntomas de infecciones del tracto urinario deben ser evaluados y tratados adecuadamente, si está indicado.

En estudios poscomercialización se han notificado infecciones del tracto urinario graves incluyendo urosepsis o pielonefritis que requirieron la hospitalización de pacientes en tratamiento con dapagliflozina y otros inhibidores de SGLT2. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento cuando se trate una pielonefritis o urosepsis.

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y pueden estar en mayor riesgo de depleción de volumen. Además, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de estar en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que pueden provocar depleción del volumen y/o cambios en la función renal [p.ej. inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA II)]. No obstante, la función renal y el riesgo de depleción de volumen deben ser tenidos en cuenta previamente a comenzar el tratamiento con Qtrilmet. Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada como en el resto de pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen e insuficiencia o fallo renal, en comparación con placebo (ver sección 4.8).

Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología con saxagliptina (ver sección 5.3). No se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada en los ensayos clínicos con saxagliptina. En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP4. La erupción también se incluye como una reacción adversa para este medicamento (ver sección 4.8). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

Penfigoide ampollosa

Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide ampollosa que han requerido hospitalización, con el uso de inhibidores DPP-4, incluyendo saxagliptina. En los casos notificados, los pacientes normalmente respondieron al tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la discontinuación del inhibidor DPP-4. Si un paciente desarrolla ampollas o erosiones mientras toma saxagliptina y se sospecha de penfigoide ampollosa, se debe interrumpir este medicamento y se debe considerar trasladar el caso a un dermatólogo para un diagnóstico y tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada en dapagliflozina. No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. La experiencia en NYHA en la clase III-IV es limitada con saxagliptina.

En el ensayo SAVOR, se observó un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con saxagliptina en comparación con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal (ver sección 5.1). Análisis adicionales no indicaron un efecto diferente entre las clases de NYHA.

Se debe tener precaución si se usa Qtrilmet en pacientes con factores de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca conocidos, tales como antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada a grave. Se debe advertir a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que notifiquen tales síntomas inmediatamente.

Artralgia

Se ha notificado dolor articular, que puede ser grave, en notificaciones poscomercialización para inhibidores DPP4 (ver sección 4.8). Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la interrupción del medicamento y algunos experimentaron una recurrencia de los síntomas con la reintroducción de este u otro inhibidor DPP4. El inicio de los síntomas tras el comienzo del tratamiento puede ser rápido o puede aparecer tras periodos de tratamiento más largos. Si un paciente presenta dolor articular grave, la continuación del tratamiento debe ser evaluada de forma individual.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa clínico de saxagliptina. No se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de Qtrilmet en estos pacientes.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto

constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Uso con insulina o secretagogos de la insulina que poseen un conocido efecto hipoglucemiante

Tanto saxagliptina como dapagliflozina pueden incrementar de forma individual el riesgo de hipoglucemia cuando se combinan con insulina o un secretagogo de la insulina (sulfonilurea). La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola en circunstancias normales de uso, pero puede ocurrir durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes. Por lo tanto, puede que se requiera una dosis menor de insulina o secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilice en combinación con Qtrilmet (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Cirugía

Qtrilmet se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Qtrilmet se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver las secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, el uso de Qtrilmet no se recomienda en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Uso con inductores potentes del CYP3A4

El uso de inductores del CYP3A4 tales como glucocorticoides, agonistas beta-2, diuréticos, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de Qtrilmet. El control glucémico debe ser evaluado, especialmente al principio, cuando se usa concomitantemente con un inductor potente del CYP3A4/5. (ver sección 4.5).

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda monitorizar el control glucémico con el ensayo 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para controlar el control glucémico.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa, o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacciones con los principios activos individuales de Qtrilmet.

Interacciones farmacodinámicas

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento (ver sección 4.4). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Qtrilmet se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos y se debe observar la pérdida del control glucémico o la hipoglucemia. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Diuréticos

Dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Uso con medicamentos con efecto hipoglucemiante conocido

Saxagliptina y dapagliflozina pueden aumentar individualmente el riesgo de hipoglucemia cuando se combinan con insulina o un secretagogo de insulina. La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola en circunstancias normales de uso, pero puede ocurrir durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes. Por lo tanto, puede requerirse una dosis más baja de

insulina o secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando estos agentes se usan en combinación con Qtrilmet (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

Metformina

La metformina se excreta inalterada en la orina. No han sido identificados metabolitos en humanos.

Saxagliptina

El metabolismo de saxagliptina es principalmente mediado por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozina

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuroconjugación mediada por la uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Efecto de otros medicamentos sobre metformina, saxagliptina o dapagliflozina

Metformina

No se han identificado interacciones clínicamente relevantes.

Saxagliptina

No se ha estudiado la administración concomitante de saxagliptina e inductores de CYP3A4/5, aparte de la rifampicina (como la carbamazepina, la dexametasona, el fenobarbital y la fenitoína) y puede provocar una disminución de la concentración plasmática de saxagliptina y una mayor concentración de su metabolito principal. El control glucémico debe evaluarse cuidadosamente cuando la saxagliptina se usa concomitantemente con un inductor potente CYP3A4/5.

La administración concomitante de saxagliptina con el inductor potente de CYP3A4/5, rifampicina, redujo la C_{max} y el AUC de saxagliptina en un 53% y un 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad de la DPP 4 en plasma durante un intervalo de dosis no se vio afectada por la rifampicina (ver sección 4.4).

La administración concomitante de saxagliptina con el inhibidor moderado de CYP3A4/5 diltiazem, aumentó la C_{max} y el AUC de saxagliptina en un 63% y 2,1 veces, respectivamente, y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44% y un 34%, respectivamente. Estos efectos farmacocinéticos no son clínicamente significativos y no requieren un ajuste de la dosis.

La administración concomitante de saxagliptina con el inhibidor potente de CYP3A4/5 ketoconazol, aumentó la C_{max} y el AUC de saxagliptina en un 62% y 2,5 veces, respectivamente, y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95% y 88%, respectivamente. Estos efectos farmacocinéticos no son clínicamente significativos y no requieren un ajuste de dosis.

En ensayos realizados en sujetos sanos, ni la farmacocinética de saxagliptina ni su metabolito principal fueron alterados significativamente por dapagliflozina, metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, diltiazem, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina.

Dapagliflozina

Después de la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de la uridina 5'-difosfo-glucuronosil transferasa [UGT] y CYP3A4/5), se observó una disminución del 22 % en la exposición sistémica a la dapagliflozina (AUC), pero sin un efecto clínicamente significativo en la eliminación de glucosa en la orina de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera un efecto clínicamente relevante con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital).

Después de la administración concomitante de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de la UGT 1A9), se observó un aumento del 55 % en la exposición sistémica a la dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción de glucosa en la orina de 24 horas.

La farmacocinética de dapagliflozina no se alteró de manera significativa por saxagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastatina.

Efecto de metformina, saxagliptina o dapagliflozina sobre otros medicamentos

Metformina

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

La administración concomitante de metformina con:

- inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina;
- inductores de OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina;
- inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y por ello producir un aumento de la concentración de metformina en plasma;
- inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con metformina, ya que las concentraciones de metformina en plasma pueden aumentar (ver sección 4.4).

Saxagliptina

Saxagliptina no alteró de forma significativa la farmacocinética de dapagliflozina, metformina, glibenclamida (un sustrato CYP2C9), pioglitazona (un sustrato CYP2C8 [principal] y CYP3A4 [menor]), digoxina (un sustrato gp-P), simvastatina (un sustrato CYP3A4), los componentes activos de un anticonceptivo combinado oral (etinilestradiol y norgestimato), diltiazem o ketoconazol.

Dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de saxagliptina, metformina, pioglitazona (un sustrato CYP2C8 [principal] y CYP3A4 [menor]), sitagliptina, glimepirida (un sustrato CYP2C9) hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (un sustrato gp-P) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina según lo medido por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) produjo un aumento del 19 % en el AUC de simvastatina y un aumento del 31 % en el AUC del ácido de simvastatina. El aumento en la exposición a simvastatina y ácido de simvastatina no se considera clínicamente significativo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de este medicamento o sus componentes (metformina hidrocloruro, saxagliptina y dapagliflozina) en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con saxagliptina han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3). Los estudios realizados con dapagliflozina en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Los datos limitados sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo de

malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Qtrilmet no debe ser usado durante el embarazo. Si se detecta embarazo, el tratamiento con este medicamento debe ser suspendido.

Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con este medicamento, sino que se emplee insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a lo normal, para reducir el riesgo de malformaciones del feto asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Se desconoce si saxagliptina y dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Estudios en animales han mostrado excreción de saxagliptina y/o sus metabolitos en la leche. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3).

Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de este medicamento o sus componentes (metformina hidrocloreto, saxagliptina y dapagliflozina) sobre la fertilidad en seres humanos. Fueron observados signos evidentes de toxicidad sobre la fertilidad con el uso de saxagliptina en ratas macho y hembra a altas dosis (ver sección 5.3). En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Qtrilmet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que se han notificado mareos en estudios con saxagliptina. Además, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con otros medicamentos utilizados para disminuir la glucosa conocidos por provocar hipoglucemia (por ejemplo, insulina y sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con Qtrilmet fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (muy frecuentes), hipoglucemia cuando se usa con SU (muy frecuentes), síntomas gastrointestinales (muy frecuentes) e infecciones del tracto urinario (frecuentes). La cetoacidosis diabética puede aparecer de forma rara y la acidosis láctica puede aparecer de manera muy rara (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de la combinación de metformina, saxagliptina y dapagliflozina fue comparable a las reacciones adversas identificadas con los respectivos componentes por separado.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en el análisis agrupado de tres ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo, con 1.169 pacientes durante 52 semanas, de los cuales 492 pacientes recibieron la combinación de saxagliptina 5 mg, dapagliflozina 10 mg, más metformina (ver sección 5.1). Datos adicionales de seguridad se incluyen en ensayos clínicos, estudios de seguridad después de la autorización y la experiencia posterior a la comercialización de los componentes por separado. Las reacciones adversas asociadas con Qtrilmet se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de clasificación de órganos (SCO) y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($\geq 1 / 100.000$ a $< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Recopilación de las reacciones adversas para Qtrilmet.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes ^A	Poco frecuentes ^B	Raras	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas ^{¶1}	Infección del tracto urinario ^{¶¶2} , vulvovaginitis, balanitis e infección genital relacionada ^{¶3} , gastroenteritis ^{¶D}	Infección fúngica [#]		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{#,C,7}	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad ^{¶C}	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico ^{¶C}		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia ^{D,¶¶} (cuando se usa con SU)	Dislipemia ^{¶4}	Depleción del volumen [#] , sed [#]	Cetoacidosis diabética ^{#,H,7}	Acidosis láctica [§] , déficit de vitamina B ₁₂ ^{§G}	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea [¶] , mareos [¶]				
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales ^{§F}	Dispepsia ^{D,¶} , gastritis ^{D,¶} , alteración del gusto [§]	Estreñimiento [#] , boca seca [#] , pancreatitis ^{¶C}			
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática [§] , hepatitis ^{§§}	

Trastornos renales y urinarios		Disuria [#] , poliuria [#] D, 5	Nicturia [#] , insuficiencia renal [#]			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción [#] ¶ ⁶	Dermatitis ^{¶C} , prurito ^{¶C} , urticaria ^{¶C}	Angioedema ^{¶C}	Eritema [§]	Penfigoide ampoloso ^{C,7}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia [□] , dolor de espalda [#] , mialgia ^{D□}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil [□] , prurito genital [#] , prurito vulvovaginal [#]			
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		Fatiga ^{¶D} , edema periférico ^{¶D}				
Exploraciones complementarias		Disminución del aclaramiento renal de creatinina [#] , aumento del hematocrito ^{#E}	Aumento de la creatinina en sangre [#] , aumento de la urea en sangre [#] , disminución de peso [#]			

[#] Reacción adversa notificada para dapagliflozina.

[¶] Reacción adversa notificada para saxagliptina.

[§] Reacción adversa notificada para metformina.

[□] Reacción adversa notificada para el uso combinado de saxagliptina y metformina.

^A Reacciones adversas, excepto por alteraciones del gusto, informadas en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con el uso combinado de saxagliptina + dapagliflozina + metformina en el análisis de seguridad agrupado, o si se notificaron en $< 2\%$ en el análisis de seguridad agrupado, se basaron en los datos de los componentes de forma individual.

^B Las frecuencias de todas las reacciones adversas poco frecuentes se basaron en los datos de los componentes de forma individual.

^C La reacción adversa se origina a partir de los datos de vigilancia poscomercialización de saxagliptina o dapagliflozina.

^D Se notificaron reacciones adversas en $\geq 2\%$ de los sujetos con cualquiera de los monocomponentes, y $\geq 1\%$ más que con placebo, pero no en el análisis de seguridad agrupado.

^E Se notificaron valores de hematocrito $> 55\%$ en el 1,3 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con el 0,4 % de los sujetos tratados con placebo.

^F Los síntomas gastrointestinales (incluyendo términos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito) ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

- ^G El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B₁₂, que puede muy raramente resultar en una deficiencia de vitamina B₁₂ clínicamente significativa. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.
- ^H Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la media anual.
- ¹ La infección del tracto respiratorio superior incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas, faringitis, rinitis, sinusitis, faringitis bacteriana, amigdalitis, amigdalitis aguda, laringitis, faringitis viral e infección de las vías respiratorias altas vírica.
- ² La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes: infección del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia*, pielonefritis y prostatitis.
- ³ La vulvovaginitis, la balanitis y la infección genital relacionada incluyen los siguientes términos preferentes: infección micótica vulvovaginal, balanopostitis, infección genital fúngica, infección vaginal y vulvovaginitis.
- ⁴ La dislipemia incluye los siguientes términos preferentes: dislipemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- ⁵ La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: poliuria y polaquiuria.
- ⁶ La erupción se notificó durante el uso poscomercialización de saxagliptina y dapagliflozina. Los términos preferentes notificados en los ensayos clínicos con dapagliflozina se incluyen en orden de frecuencia: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa.
- ⁷ Ver sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

En el análisis de seguridad agrupado, la incidencia global de hipoglucemia (todos los acontecimientos notificados, incluidos aquellos con GAP de laboratorio central $\leq 3,9$ mmol/l) fue del 2,0% en los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y saxagliptina 5 mg más metformina (terapia de combinación), 0,6 % en el grupo de saxagliptina más metformina, y 2,3 % en el grupo de dapagliflozina más metformina.

En un estudio de 24 semanas que comparó la combinación de saxagliptina y dapagliflozina más metformina con o sin SU, con insulina más metformina con o sin SU, las tasas de incidencia generales de hipoglucemia en pacientes sin un tratamiento de fondo de SU fueron del 12,7 % para la combinación, en comparación con el 33,1 % para la insulina. Las tasas de incidencia globales de hipoglucemia en dos estudios de 52 semanas que compararon la terapia de combinación con glimepirida (SU) fueron: para el primer estudio, 4,2 % para la terapia de combinación, comparado con el 27,9 % para glimepirida más metformina, comparado con el 2,9% para dapagliflozina más metformina; para el segundo estudio, 18,5 % para la terapia de combinación comparado con el 43,1 % para glimepirida más metformina.

Depleción del volumen

En el análisis agrupado de seguridad, los acontecimientos relacionados con la depleción del volumen (hipotensión, deshidratación e hipovolemia) reflejaron los acontecimientos adversos con dapagliflozina y se dieron en dos sujetos (0,4%) en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina (acontecimiento adverso grave [AAG] de síncope y un AA de disminución de producción de orina), y 3 sujetos (0,9%) en el grupo de dapagliflozina más metformina (2 AAs de síncope y 1 de hipotensión).

Disminución de la función renal

Combinación de metformina/saxagliptina/dapagliflozina: En el análisis agrupado de seguridad de Qtrilmet, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la disminución de la función renal fue del 2,0% de los sujetos en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, del 1,8% en el grupo de saxagliptina más metformina y del 0,6% en el grupo de dapagliflozina más metformina. Los sujetos que presentaron acontecimientos adversos relacionados con la insuficiencia renal tenían valores medios más bajos de TFGe al inicio del estudio de 61,8 ml/min/1,73 m² en

comparación con 93,6 ml/min/1,73 m² de la población en general. La mayoría de los acontecimientos se consideraron de intensidad no grave, media o moderada, y se resolvieron. El cambio en la TFGe media desde el inicio en la semana 24 fue de 1,17 ml/min/1,73 m² en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 0,46 ml/min/1,73 m² en saxagliptina más metformina, y 0,81 ml/min/1,73 m² en dapagliflozina más metformina.

Dapagliflozina: se han notificado reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina para dapagliflozina como monocomponente. Los aumentos de creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversibles después de discontinuar el tratamiento.

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

Las reacciones adversas notificadas de vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas procedentes del análisis agrupado de seguridad reflejaron el perfil de seguridad de dapagliflozina. Los acontecimientos adversos de infección genital se notificaron en el 3,0% del grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, el 0,9% del grupo de saxagliptina más metformina y el 5,9% de los sujetos en el grupo de dapagliflozina más metformina. La mayoría de los acontecimientos adversos de infección genital se notificaron en mujeres (84% de los sujetos con infección genital), fueron de intensidad leve o moderada, aislados, y la mayoría de los pacientes continuaron con la terapia.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4).

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se notificaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, con la mediana del tiempo de exposición de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4).

Infecciones del tracto urinario

En el análisis agrupado de seguridad, las infecciones del tracto urinario (ITUs) estuvieron equilibradas en los 3 grupos de tratamiento: 5,7% en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 7,4% en el grupo de saxagliptina más metformina y 5,6% en el grupo de dapagliflozina más metformina. Un paciente en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina experimentó un AAG de pielonefritis y suspendió el tratamiento. La mayoría de las infecciones del tracto urinario se notificaron en mujeres (81% de los sujetos con ITU), fueron de intensidad leve o moderada, aislados, y la mayoría de los pacientes continuaron con la terapia.

Tumores

Combinación de saxagliptina/dapagliflozina: Se notificaron neoplasias malignas y no especificadas en 3 sujetos incluidos en el análisis agrupado de seguridad. Incluyeron acontecimientos adversos de neoplasia gástrica, cáncer de páncreas con metástasis hepática y carcinoma de mama ductal invasivo en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina. Teniendo en cuenta la breve latencia

entre la primera exposición al fármaco y el diagnóstico del tumor, se consideró poco probable una relación causal con cualquier tipo de tumor específico.

Dapagliflozina: en los 21 estudios conjuntos controlados con placebo y con comparador activo, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre los tratados con dapagliflozina (1,50 %) y los tratados con placebo/comparador (1,50%), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad ni de mutagenicidad en los datos en animales (ver apartado 5.3). Al considerar los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), lo que no resulta en un mayor riesgo de tumor asociado con la dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto período de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera poco probable. Los desequilibrios numéricos de los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución; se continuará investigando en los estudios posautorización.

Exploraciones complementarias

Disminución en el recuento de linfocitos

Saxagliptina: A lo largo de los estudios clínicos en el programa de saxagliptina, se observó una pequeña disminución en el recuento absoluto de linfocitos, aproximadamente 100 células/microlitros con respecto a placebo. Los recuentos medios absolutos de linfocitos permanecieron estables con un tratamiento diario de hasta 102 semanas de duración. Esta disminución en el recuento medio absoluto de linfocitos no se asoció con reacciones adversas clínicamente relevantes.

Lípidos

Los datos procedentes de la rama de tratamiento de saxagliptina y dapagliflozina más metformina de los tres ensayos individuales incluidos en el análisis agrupado demostraron una tendencia a un aumento en el porcentaje medio desde el valor inicial (redondeado a décima más cercana) del colesterol total (C total), (intervalo de 0,4 % a 3,8 %), C-LDL (intervalo de 2,1 % a 6,9 %) y C-HDL (intervalo de 2,3 % a 5,2 %) junto con una disminución del porcentaje medio de los valores de referencia de triglicéridos (intervalo de -3,0 % a -10,8 %).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

De los 1.169 sujetos tratados en los datos agrupados de seguridad de los 3 ensayos clínicos, 1.007 sujetos (86,1 %) tenían una edad < 65 años, 162 sujetos (13,9 %) tenían una edad ≥ 65 años y 9 sujetos (0,8 %) tenían una edad ≥ 75 años. En general, los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados en ≥ 65 años fueron similares a los de < 65 años. La experiencia terapéutica en pacientes de 65 años o mayores es limitada, y muy limitada en pacientes de 75 años y mayores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En el caso de una sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de apoyo adecuado según lo que indique el estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal se eliminan mediante hemodiálisis (23 % de la dosis durante cuatro horas). No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. La sobredosis alta o los riesgos concomitantes de metformina pueden conducir a la acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD25

Mecanismo de acción

Qtrilmet combina tres medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción diferentes y complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: hidrocloreto de metformina, un miembro de la clase de biguanida, saxagliptina, un inhibidor de la DPP-4, y dapagliflozina, un inhibidor de SGLT2.

Metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que reduce tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar a través de tres mecanismos; mediante la reducción de la producción de glucosa hepática, mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, aumentando modestamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación periférica de glucosa y la utilización en el músculo, y retrasando la absorción intestinal de glucosa. La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

Saxagliptina es un inhibidor altamente potente (K_i : 1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo de la DPP-4, una enzima responsable del catabolismo de las hormonas incretinas. Esto da lugar a un aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa, lo que reduce las concentraciones en sangre de glucosa en ayunas y postprandial.

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo, reversible y altamente potente (K_i : 0,55 nM) del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2). Dapagliflozina bloquea la reabsorción de la glucosa filtrada desde el segmento S1 del túbulo renal, reduciendo de forma eficaz la glucosa en sangre de una manera glucosa dependiente e independiente de la insulina. Dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y postprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. El aumento de la excreción urinaria de glucosa con la inhibición del transportador SGLT2 produce una diuresis osmótica y puede dar lugar a una reducción de la presión arterial sistólica.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de la combinación de dosis fija de metformina/saxagliptina/dapagliflozina se ha estudiado en adultos con diabetes mellitus tipo 2, a través de cinco ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, y controlados con comparador activo/placebo. Dos ensayos adicionales de terapia, que agregaron dapagliflozina a saxagliptina más metformina o saxagliptina a dapagliflozina más metformina, se realizaron durante 24 semanas seguidas de un período de tratamiento de extensión de 28 semanas. En un ensayo llevado a cabo durante 24 semanas, saxagliptina y dapagliflozina junto con metformina se comparó con saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina. En uno de los

dos ensayos de apoyo, la terapia con saxagliptina y dapagliflozina se comparó con glimepirida en pacientes controlados inadecuadamente con metformina. El otro estudio comparó la terapia con saxagliptina y dapagliflozina con insulina glargina en pacientes controlados inadecuadamente con metformina con o sin una sulfonilurea.

Control glucémico

Terapia añadida con dapagliflozina en pacientes controlados inadecuadamente con saxagliptina más metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas con una extensión de 28 semanas comparó la adición secuencial de 10 mg de dapagliflozina a 5 mg de saxagliptina y metformina frente a la adición de placebo a 5 mg de saxagliptina (inhibidor de DPP-4) y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado ($HbA1c \geq 7\%$ y $\leq 10,5\%$). Trescientos veinte (320) pacientes fueron aleatorizados en partes iguales bien al grupo de dapagliflozina añadida a saxagliptina más metformina o al grupo de tratamiento de placebo más saxagliptina más metformina. Los grupos de tratamiento fueron proporcionalmente bien equilibrados con respecto a la demografía, las características de los sujetos, las características de la enfermedad y el historial médico. La edad media fue de 55,1 años y el 54,4% de los pacientes eran mujeres. La duración media de DMT2 al ingresar al estudio fue de 7,6 años, con un valor basal promedio de HbA1c de 8,2%. Todos los pacientes habían recibido una dosis estable de metformina (1.500 mg o más por día) durante al menos 8 semanas antes de la visita de selección. 101 pacientes recibieron una dosis máxima de inhibidor de la DPP4 durante al menos 8 semanas antes de la visita de selección y luego cambiaron a saxagliptina 5 mg durante 8 semanas antes del inicio del estudio. Los 219 pacientes restantes comenzaron a tomar 5 mg de saxagliptina 16 semanas antes del inicio del estudio.

El grupo de dapagliflozina agregada secuencialmente a saxagliptina y metformina alcanzó a las 24 semanas reducciones significativamente (valor de $p < 0,0001$) mayores de la HbA1c en comparación con el grupo de placebo añadido secuencialmente al grupo de saxagliptina más metformina (ver tabla 2). El efecto en la HbA1c observado en la semana 24 se mantuvo en la semana 52. Los cambios medios ajustados con respecto al valor inicial en la HbA1c para los grupos de dapagliflozina y saxagliptina más metformina y de placebo y saxagliptina más metformina fueron -0,74% (IC 95 %: -0,90, -0,57) y 0,07% (IC 95 %: -0,13, 0,27), respectivamente. La diferencia en el cambio medio ajustado desde el inicio hasta la semana 52 entre los grupos de tratamiento fue del 0,81% (IC 95%: -1,06, -0,55).

Terapia añadida con saxagliptina en pacientes controlados inadecuadamente con dapagliflozina más metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado ($HbA1c \geq 7\%$ y $\leq 10,5\%$) con metformina y dapagliflozina solo, comparó la adición secuencial de 5 mg de saxagliptina a 10 mg de dapagliflozina y metformina, frente a la adición de placebo a 10 mg de dapagliflozina y metformina, 153 pacientes fueron aleatorizados al grupo de saxagliptina añadido a dapagliflozina más metformina, y 162 pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de placebo añadido a dapagliflozina más metformina. Los grupos de tratamiento fueron proporcionalmente bien equilibrados con respecto a la demografía, las características de los sujetos, las características de la enfermedad y el historial médico. La edad media fue de 54,6 años y el 52,7 % de los pacientes eran mujeres. La duración media de DMT2 al ingresar al estudio fue de 7,7 años, con un valor basal medio de HbA1c de 7,9 %. Los pacientes habían recibido una dosis estable de metformina (1.500 mg o más por día) durante al menos 8 semanas antes de la visita de selección y luego fueron tratados con metformina y dapagliflozina 10 mg durante 10 semanas antes del inicio del estudio.

El grupo con saxagliptina 5 mg añadida secuencialmente a dapagliflozina 10 mg y metformina logró a las 24 semanas reducciones significativamente (valor de $p < 0,0001$) mayores de la HbA1c en comparación con el grupo de placebo añadido secuencialmente al grupo de dapagliflozina más

metformina (ver tabla 2). El efecto en la HbA1c observado en la semana 24 se mantuvo en la semana 52. En la semana 52, los cambios en la media ajustada con respecto al valor inicial en la HbA1c en los grupos de saxagliptina y dapagliflozina más metformina y placebo y dapagliflozina más metformina fueron de -0,38% (IC 95%: -0,53, -0,22) y 0,05% (IC 95%: -0,11, 0,20), respectivamente. La diferencia en el cambio de la media ajustada desde la línea de base hasta la semana 52 entre los grupos de tratamiento fueron de -0,42% [IC 95%: -0,64, -0,20].

Tabla 2. Cambio de HbA1c desde el valor inicial en la semana 24 excluyendo datos tras el rescate para los sujetos aleatorizados - estudios MB102129 y CV181168

Parámetros de eficacia	Adición secuencial en ensayos clínicos			
	Estudio MB102129		Estudio CV181168	
	Dapagliflozin a 10 mg añadida a saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) [†]	Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) [†]	Saxagliptina 5 mg añadida a dapagliflozina 10 mg + metformina (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozina 10 mg + metformina (N=162) [†]
HbA1c (%) en la semana 24*				
Valor inicial (media)	8,24	8,16	7,95	7,85
Cambio desde el valor inicial (media ajustada [‡]) (IC 95 %)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Diferencia en el efecto HbA1c Media ajustada (IC 95 %)	-0,72 (-0,91, -0,53)		-0,35 (-0,52, -0,18)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

* LRM = análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

[†] N es el número de pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia port-valor inicial.

[‡] Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

Proporción de pacientes que alcanzan HbA1c <7% en el estudio MB102129 y el estudio CV181168

La proporción de pacientes que consiguieron HbA1c <7,0% en la semana 24 en el ensayo de la terapia añadida de dapagliflozina 10 mg a saxagliptina 5 mg más metformina, fue mayor en el grupo de dapagliflozina 10 mg con saxagliptina 5 mg más metformina 38,0 % (IC 95 % [30,9, 45,1]) en comparación con el grupo de placebo más saxagliptina 5 mg más metformina 12,4 % (IC 95% [7,0, 17,9]). El efecto sobre la HbA1c observado en la semana 24 se mantuvo en la semana 52. El porcentaje ajustado de sujetos con HbA1c < 7,0 % en la semana 52 fue de 29,4 % en el grupo de dapagliflozina y saxagliptina más metformina y de 12,6 % en el grupo de placebo y saxagliptina más metformina. La diferencia porcentual ajustada en la semana 52 entre los grupos de tratamiento fue de 16,8 %.

La proporción de pacientes que consiguieron HbA1c < 7 % en la semana 24 en el ensayo de la terapia añadida de saxagliptina 5 mg a dapagliflozina 10 mg más metformina, fue mayor en el grupo de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina 35,3% (IC 95% [28,2, 42,2]) en

comparación con el grupo de placebo más dapagliflozina 10 mg más metformina 23,1% (IC 95% [16,9, 29,3]). El efecto en la HbA1c observado en la semana 24 se mantuvo en la semana 52. El porcentaje ajustado de sujetos con HbA1c < 7,0 % en la semana 52 fue del 29,3 % en el grupo de saxagliptina y dapagliflozina más metformina y 13,1 % en el grupo de placebo y dapagliflozina más metformina. La diferencia porcentual ajustada en la semana 52 entre los grupos de tratamiento fue de 16,2 %.

Tratamiento con saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg en pacientes inadecuadamente controlados con metformina

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c $\geq 8\%$ y $\leq 12\%$), participaron en este estudio de superioridad aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo para comparar la combinación de 5 mg de saxagliptina y 10 mg de dapagliflozina añadida concomitantemente a metformina, en comparación con 5 mg de saxagliptina (inhibidor DPP-4) o 10 mg de dapagliflozina (inhibidor de SGLT2) añadidas a la metformina. Los grupos de tratamiento fueron proporcionalmente bien equilibrados con respecto a la demografía, las características de los sujetos, las características de la enfermedad y el historial médico. La edad media fue de 53,8 años y el 49,8% de los pacientes eran mujeres. La duración media de la DMT2 al ingresar en el estudio fue de 7,6 años, una HbA1c inicial promedio de 8,94% y los pacientes habían recibido una dosis estable de metformina (1.500 mg o más por día) durante al menos 8 semanas antes de la visita de selección. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir 5 mg de saxagliptina y 10 mg de dapagliflozina añadidos a la metformina, 5 mg de saxagliptina y placebo añadido a la metformina, o 10 mg de dapagliflozina y placebo añadido a la metformina.

El grupo de saxagliptina y dapagliflozina logró reducciones significativamente mayores de la HbA1c en comparación con el grupo de saxagliptina o el grupo de dapagliflozina a las 24 semanas (ver tabla 3).

Tabla 3. HbA1c en la semana 24 en el estudio controlado con comparador activo que compara la combinación de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg añadidas concomitantemente a metformina frente a saxagliptina 5 mg o dapagliflozina 10 mg añadidas a la metformina

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 [†]	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 [†]	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 [†]
HbA1c (%) en la semana 24*			
Valor inicial (media)	8,93	9,03	8,87
Cambio respecto el valor inicial (media ajustada [‡]) (Intervalo de confianza [IC] 95%)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferencia saxagliptina + metformina (media ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Diferencia con dapagliflozina + metformina (media ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,27 [‡] (-0,48, -0,05)	-	-

* LRM = Análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

[†] Pacientes aleatorizados y tratados.

[‡] Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

§ valor de $p < 0,0001$.

¶ valor de $p = 0,0166$.

La mayoría de los pacientes en este estudio presentaban una HbA1c inicial $> 8\%$ (ver tabla 4). La combinación de 5 mg de saxagliptina y 10 mg de dapagliflozina a metformina demostró consistentemente mayores reducciones en la HbA1c independientemente del valor inicial de la HbA1c comparada con 5 mg de saxagliptina o 10 mg de dapagliflozina por separado añadidas a metformina. En un análisis de subgrupos previamente especificados por separado, las reducciones medias desde el valor inicial en la HbA1c fueron generalmente mayores en los pacientes con valores iniciales más altos de HbA1c.

Tabla 4. Análisis de subgrupos de HbA1c por el valor inicial de HbA1c en la semana 24 en sujetos aleatorizados

Tratamientos	Cambio medio desde el valor inicial de HbA1c		
	$< 8,0\%$	$\geq 8\% \text{ a } < 9,0\%$	$\geq 9,0\%$
Saxagliptina + dapagliflozina + metformina Cambio con respecto al valor inicial (IC 95%)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saxagliptina + metformina Cambio medio ajustado desde el valor inicial (IC 95%)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozina + metformina Cambio medio ajustado desde el valor inicial (IC 95%)	-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 = número de sujetos con valores iniciales no-ausentes y un valor en la semana 24.

Proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c $< 7\%$.

El 41,4% (IC 95% [34,5, 48,2]) de los pacientes en el grupo de la combinación de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg alcanzó niveles de HbA1c inferiores al 7 % en comparación con el 18,3 % (IC 95 % [13,0, 23,5]) de los pacientes en el grupo de saxagliptina 5 mg y del 22,2 % (IC del 95 % [16,1, 28,3]) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg en la semana 24.

Tratamiento con saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg en comparación con glimepirida en pacientes controlados inadecuadamente con metformina

Un estudio aleatorizado de 52 semanas, doble ciego, con control activo, paralelo, con una extensión cegada de 104 semanas, comparó 5 mg de saxagliptina y 10 mg de dapagliflozina más metformina una vez al día frente a glimepirida una vez al día (una sulfonilurea) 1-6 mg ajustada más placebo con metformina en pacientes con DM2 con control glucémico inadecuado ($HbA1c \geq 7,5\%$ y $\leq 10,5\%$) con metformina sola. Los pacientes que tomaron la dosis de glimepirida/placebo aumentaron la titulación comenzando con 1 mg por día durante 12 semanas para lograr un efecto glucémico óptimo ($GPA < 6.1 \text{ mmol/l}$) o la dosis más alta tolerable durante las primeras 12 semanas. Posteriormente, la dosis de glimepirida/placebo se mantuvo constante, a excepción de la titulación hacia abajo para prevenir la hipoglucemia.

En la semana 52, el cambio de la media ajustada de HbA1c desde el valor inicial fue -1,35% para el grupo de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina (N=218), comparado con -0,98%

para el grupo de glimepirida más metformina (N=212) (diferencia -0,37%, IC 95% [-0,57, -0,18], $p < 0,001$).

Tratamiento con saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg en comparación con insulina glargina en pacientes controlados inadecuadamente con metformina con o sin una sulfonilurea

Un estudio de 24 semanas, aleatorizado, abierto, con control activo, de grupos paralelos, con una extensión de 28 semanas, comparó saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina con o sin sulfonilurea oral una vez al día con insulina glargina subcutánea ajustada más metformina con o sin sulfonilurea en pacientes con DMT2 con control glucémico inadecuado ($HbA1c \geq 8,0\%$ y $\leq 12,0\%$).

En la semana 24, el cambio de la media ajustada de HbA1c desde el valor inicial fue -1,67% para el grupo de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina con o sin SU (N=319), el cual no fue inferior al cambio de -1,54% en el grupo de insulina glargina más metformina con o sin SU (N=312) (diferencia -0,13%, IC 95% [-0,30, -0,03]).

Peso corporal

La terapia de combinación con saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg y comparado con glimepirida en pacientes con DMT2 y control glucémico inadecuado en tratamiento con metformina sola, dio como resultado una diferencia significativa en el cambio de peso corporal medio en la semana 52. El cambio medio ajustado desde el inicio fue de -3,11 kg (IC 95% [-3,65, -2,57]) en el grupo de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina, y 0,95 kg (IC 95% [0,38, 1,51]) en el grupo glimepirida más metformina. La diferencia en el peso corporal promedio entre los grupos de tratamiento fue de -4,06 kg (IC 95 % [-4,84, -3,28] $p < 0,001$) en la semana 52.

La combinación de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina, con o sin un grupo sulfonilurea, en comparación con el tratamiento con insulina glargina y metformina, con o sin SU, resultó en una diferencia significativa en el cambio de peso corporal en la semana 24. El cambio con respecto al valor inicial fue de -1,50 kg (IC 95% [-1,89, -1,11]) para el grupo de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina, frente a 2,14 kg (IC 95% [1,75, 2,54]) en el grupo de insulina glargina más metformina. La diferencia en el peso corporal medio entre los grupos de tratamiento fue de -3,64 kg (IC 95% [-4,20, -3,09] $p < 0,001$).

En el estudio de la adición concomitante de saxagliptina y dapagliflozina, el cambio medio ajustado desde los valores de referencia en el peso corporal en la semana 24 (excluyendo los datos después del rescate) fue de -2,05 kg (IC 95% [-2,52, -1,58]) en el grupo de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg más metformina y -2,39 kg (IC 95% [-2,87, -1,91]) en el grupo de dapagliflozina 10 mg más metformina, mientras que el grupo de saxagliptina 5 mg más metformina no tuvo ningún cambio (0,00 kg) (IC 95% [-0,48, 0,49]).

Presión arterial

En el estudio MB102129 y en el estudio CV181168, el tratamiento con Qtrilmet produjo un cambio con respecto al valor inicial para la presión arterial sistólica que varía de -1,3 a -2,2 mmHg y para la presión arterial diastólica que varía de -0,5 a -1,2 mmHg causada por el efecto diurético leve de Qtrilmet. Los modestos efectos de disminución en la PA fueron consistentes a lo largo del tiempo y un número similar de pacientes presentaron PA sistólica < 130 mmHg o diastólica < 80 mmHg en la semana 24 en todos los grupos de tratamiento.

En el estudio que comparó la terapia concomitante de saxagliptina y dapagliflozina con glimepirida en pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola. La disminución de la presión arterial sistólica en la semana 52 en el grupo de dapagliflozina 10 mg y saxagliptina 5 mg más metformina (-2,6 mmHg IC 95% [-4,4, -0,8]) fue mayor que en el grupo de glimepirida más metformina (1,0 mmHg

IC 95% [-0,9, 2,9]). La diferencia en la PAS media entre los grupos de tratamiento fue de -3,6 mmHg (IC 95% [-6,3, -1,0] $p = 0,007$).

Seguridad cardiovascular

En el análisis agrupado de seguridad, los acontecimientos cardiovasculares (CV) que fueron adjudicados y confirmados como acontecimientos CV se notificaron en un total de 1,0% de los sujetos en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 0,6% en el grupo de saxagliptina más metformina y 0,9% en el grupo dapagliflozina más metformina.

Metformina

Un estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta demostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 paciente-años) frente a dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 paciente-años), $p=0,0023$, y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 paciente-año); $p=0,0034$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 12,7 acontecimientos/1.000 paciente-años; $p=0,017$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 paciente-años frente a dieta sola 20,6 acontecimientos/1.000 paciente-años ($p=0,011$), y frente a los grupos de sulfonilurea combinada e insulina en monoterapia con 18,9 acontecimientos/1.000 paciente-años ($p=0,021$);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 18 acontecimientos/1.000 paciente-años, ($p=0,01$).

Estudio sobre la evaluación de saxagliptina a partir de los resultados vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus-trombolisis en infarto de miocardio (SAVOR)

SAVOR fue un ensayo de resultados CV en 16.492 pacientes con $HbA1c \geq 6,5\%$ y $< 12\%$ (12.959 con enfermedad CV establecida; 3.533 solo con múltiples factores de riesgo) que fueron asignados al azar a saxagliptina ($n=8.280$) o placebo ($n=8.212$) añadidos a los cuidados estándar regionales de $HbA1c$ y factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó ≥ 65 años ($n=8.561$) y ≥ 75 años ($n=2.330$), con función renal normal o insuficiencia renal leve ($n=13.916$), así como insuficiencia renal moderada ($n=2.240$) o grave ($n=336$).

La variable principal de seguridad (no-inferioridad) y eficacia (superioridad) fue una variable compuesta que consistía en tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes acontecimientos adversos CV mayores (MACE, por sus siglas en inglés): muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus isquémico no mortal.

Tras un seguimiento medio de 2 años, el ensayo alcanzó su variable principal de seguridad, demostrando que saxagliptina no aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con placebo cuando se añade a la terapia de base actual.

No se observó ningún beneficio sobre el MACE o sobre la mortalidad por cualquier causa.

Uno de los componentes de la variable secundaria compuesta, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con más frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5 %) en comparación con el grupo de placebo (2,8 %), con una significación estadística nominal favorable al placebo [HR = 1.27; (IC 95% 1,07, 1,51); $P = 0,007$]. No se pudieron identificar de forma definitiva los factores clínicamente significativos que predicen el aumento del riesgo relativo con el tratamiento con saxagliptina. Los sujetos con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca,

independientemente del tratamiento asignado, podrían ser identificados por factores de riesgo conocidos de insuficiencia cardíaca, tales como antecedentes previos de insuficiencia cardíaca o función renal alterada. Sin embargo, los sujetos del grupo de saxagliptina con antecedentes de insuficiencia cardíaca o función renal alterada al inicio no presentaron un aumento del riesgo relativo en comparación con el grupo placebo para las variables primarias o secundarias o para la mortalidad por cualquier causa.

Otra variable secundaria, la mortalidad por cualquier causa, ocurrió con una frecuencia del 5,1 % en el grupo de saxagliptina y del 4,6 % en el grupo de placebo. Las muertes CV fueron equilibradas en todos los grupos de tratamiento. Hubo un desequilibrio numérico en la muerte no CV, con más eventos en el grupo de saxagliptina (1,8 %) que en el de placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (IC 95 %: 1,00, 1,62); P = 0,051].

Dapagliflozina

Se realizó un metaanálisis de eventos cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, el 34,4% de los sujetos tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluida la hipertensión) al inicio del estudio y el 67,9% tenía hipertensión. La relación de riesgo que compara la dapagliflozina con el comparador fue de 0,79 (IC del 95%: 0,58, 1,07), lo que indica que en este análisis la dapagliflozina no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se observaron muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular con una relación de riesgo de 0,77 (IC del 95%: 0,54, 1,10).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Qtrilmet en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha confirmado bioequivalencia entre los comprimidos de Qtrilmet y los componentes individuales (metformina de liberación modificada, saxagliptina y dapagliflozina) en sujetos sanos cuando se administran en condiciones posprandiales.

Absorción

Metformina: Después de una dosis oral única de un comprimido de liberación prolongada de metformina, se alcanza la $C_{\max}$ con un valor medio de 7 horas y un rango de 4 a 8 horas. El grado de absorción de metformina (medido por el AUC) de un comprimido de metformina de liberación prolongada aumenta aproximadamente en un 50% cuando se administra con alimentos. No hubo efecto de los alimentos sobre la $C_{\max}$ y el $T_{\max}$ de la metformina.

Saxagliptina: La saxagliptina se absorbió rápidamente después de la administración oral en ayunas, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\max}$) de saxagliptina y su metabolito principal en 2 y 4 horas ($T_{\max}$), respectivamente. Los valores $C_{\max}$ y AUC de saxagliptina y su metabolito principal aumentaron de forma proporcional con el incremento de la dosis de saxagliptina y esta proporcionalidad en la dosis se observó en dosis de hasta 400 mg. Tras la administración de una sola dosis de 5 mg de saxagliptina vía oral a individuos sanos, la media de la AUC de los valores plasmáticos de la saxagliptina y de su metabolito principal, representó 78 ng h/ml y 214 ng h/ml, respectivamente. Los valores $C_{\max}$ correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la $C_{\max}$ y de la AUC de la saxagliptina fueron menores del 12%.

Dapagliflozina: La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\max}$) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las

2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{τ} de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La comida tiene efectos relativamente modestos sobre la farmacocinética de dapagliflozina en sujetos sanos. La administración con una comida rica en grasas reduce la $C_{\text{máx}}$ de dapagliflozina hasta en un 50% y el $T_{\text{máx}}$ prolongado en aproximadamente 1 hora, pero no altera el AUC en comparación con el estado de ayuno. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

Distribución

Metformina: La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El Vd medio fue de 63-276 l.

Saxagliptina: La fijación *in vitro* de saxagliptina y su metabolito principal a las proteínas del suero humano es despreciable. Por lo tanto, no se espera que los cambios en los niveles de las proteínas en sangre en distintos estadios de la enfermedad (por ej., insuficiencia renal o hepática) alteren la disposición de saxagliptina. El volumen de distribución de saxagliptina fue 205 l.

Dapagliflozina: La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l.

Biotransformación

Metformina: La metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Saxagliptina: La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de saxagliptina, 5-OH-saxagliptina, es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP4, la mitad de potente que saxagliptina.

En estudios *in vitro*, ni saxagliptina ni su principal metabolito inhibieron CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4.

Dapagliflozina: La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos.

En estudios *in vitro*, dapagliflozina no inhibió el citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ni indujo CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los medicamentos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas.

Eliminación

Metformina: El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de administrar una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h.

Saxagliptina: Los valores de la semivida plasmática terminal media ($t_{1/2}$) para saxagliptina y su metabolito principal son 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de $t_{1/2}$ para la

inhibición de la DPP 4 en plasma fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina por vía renal y hepática. Después de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina como saxagliptina, su metabolito activo y la radioactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (~ 230 ml/min) fue mayor que la tasa de filtración glomerular media estimada (~ 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa.

Dapagliflozina: Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ($t_{1/2}$) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta.

Linealidad

Metformina: En estado estacionario, el AUC y la $C_{\max}$ fueron menores que la dosis proporcional para la metformina de liberación prolongada en el rango de 500 a 2.000 mg administrados una vez al día.

Saxagliptina: La $C_{\max}$ y el AUC de la saxagliptina y su principal metabolito aumentaron proporcionalmente a la dosis de saxagliptina. No se observó ningún acúmulo apreciable ni de saxagliptina ni de su principal metabolito con la administración una vez al día, repetida con cualquier dosis. No se observó ninguna dependencia ni del tiempo ni de la dosis del aclaramiento de la saxagliptina ni de su principal metabolito durante 14 días de administración una vez al día con dosis de saxagliptina que oscilaron desde 2,5 mg a 400 mg.

Dapagliflozina: La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Metformina: Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no se puede realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con los sujetos con función renal normal. En pacientes con disminución de la función renal, la semivida plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye, conduciendo a niveles mayores de metformina en el plasma. (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Saxagliptina: Después de una dosis única de saxagliptina en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave (o ERT) clasificados en función del aclaramiento de creatinina, los valores medios del AUC de saxagliptina fueron 1,2, y de hasta 2,1 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que valores de AUC en sujetos con función renal normal. Los valores de AUC de 5-OH-saxagliptina también se incrementaron. El grado de insuficiencia renal no afectó la $C_{\max}$ de saxagliptina ni de su metabolito principal.

Dapagliflozina: En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (según lo determinado por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32 %, 60 % y 87 % superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la dapagliflozina.

Insuficiencia hepática

Hidrocloruro de metformina: no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Saxagliptina: En sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas, respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 (metabolito de saxagliptina) fueron de 22 %, 7 % y 33 % menores, respectivamente, que las observadas en sujetos sanos.

Dapagliflozina: En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la $C_{\text{máx}}$ y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Edad avanzada

Hidrocloruro de metformina: Los datos limitados de los estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos de edad avanzada sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{\text{máx}}$ aumenta, en comparación con los jóvenes sanos. De estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se debe principalmente a un cambio en la función renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Saxagliptina: Los pacientes de edad avanzada (65-80 años) presentaron un AUC de saxagliptina aproximadamente un 60% mayor que los pacientes jóvenes (18-40 años). Esto no se considera clínicamente significativo.

Dapagliflozina: No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años de edad.

Sexo

Hidrocloruro de metformina: Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron según el sexo (hombres=19, mujeres=16). De manera similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Saxagliptina: Las mujeres presentaron valores de exposición sistémica de saxagliptina aproximadamente de un 25% superiores. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de saxagliptina entre hombres y mujeres.

Dapagliflozina: Se ha calculado que el AUC_{ss} medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.

Raza

Hidrocloruro de metformina: No se han realizado estudios de parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza.

Saxagliptina: La raza no se identificó como una covariable estadísticamente significativa en el aclaramiento aparente de la saxagliptina y su metabolito.

Dapagliflozina: No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

Peso corporal

Saxagliptina: Se ha observado que el peso corporal tiene un pequeño impacto no clínicamente significativo en la exposición a saxagliptina. Las mujeres tenían valores de exposición sistémica aproximadamente un 25% más altos para saxagliptina, esta diferencia no se considera clínicamente significativa.

Dapagliflozina: Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos de metformina, saxagliptina o dapagliflozina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o carcinogenicidad.

Saxagliptina: la saxagliptina produjo lesiones cutáneas reversibles (costras, ulceraciones y necrosis) en las extremidades (cola, dedos, escroto y/o nariz) en monos cinomolgos. El nivel sin efecto observable (NOEL) de las lesiones es de 1 y 2 veces la exposición en humanos para la saxagliptina y su metabolito principal, respectivamente, a la dosis recomendada en humanos (DRH) de 5 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de las lesiones cutáneas y no se han observado lesiones cutáneas en humanos.

Se han notificado hallazgos de hiperplasia linfóide no progresiva mínima en bazo, nódulos linfoides y médula ósea relacionados con el sistema inmune sin secuelas adversas en todas las especies estudiadas a exposiciones a partir de 7 veces la DRH.

Saxagliptina produjo toxicidad gastrointestinal en los perros, incluyendo deposiciones sanguinolentas/mucoides y enteropatía a dosis más altas con un NOEL 4 y 2 veces la exposición humana para la saxagliptina y su metabolito principal, respectivamente, en la DRH. El efecto sobre el peso corporal de las crías se observó hasta el día posnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

No se han realizado estudios no clínicos en la combinación de metformina/saxagliptina/dapagliflozina.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo.

Metformina: los estudios en animales con metformina no indican efectos dañinos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Saxagliptina: la saxagliptina tiene efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis altas que produjeron signos evidentes de toxicidad. La saxagliptina no fue teratogénica en ninguna de las dosis evaluadas en ratas o conejos. A dosis altas en ratas, la saxagliptina causó una reducción de la osificación (un retraso del desarrollo) de la pelvis fetal y una disminución del peso corporal fetal (en presencia de toxicidad materna), con un NOEL 303 y 30 veces la exposición humana para saxagliptina y su metabolito principal respectivamente, a la DRH. En conejos, los efectos de saxagliptina se limitaron a alteraciones óseas mínimas observadas solo con dosis tóxicas maternas (NOEL 158 y 224 veces la exposición humana para saxagliptina y su metabolito principal,

respectivamente, a la DRH). En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, saxagliptina disminuyó el peso de las crías a dosis maternas tóxicas, con NOEL 488 y 45 veces la exposición humana para la saxagliptina y su metabolito principal, respectivamente, a la DRH. El efecto sobre el peso corporal de las crías se observó hasta los días posnatales 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

Dapagliflozina: La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la progenie.

En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales (con aumentos del peso renal y un aumento macroscópico del volumen renal relacionado con la dosis) para todos los niveles de dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue ≥ 15 veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

Dapagliflozina fue administrada a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la DMRH). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El NOAEL de toxicidad para el desarrollo se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos a la DMRH.

En estudios adicionales sobre el desarrollo fetal embrionario en conejos, dapagliflozina no causó toxicidad ni materna ni para el desarrollo en ninguna dosis probada; la dosis más alta probada correspondió a una exposición sistémica 1.191 veces la DMRH. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos en exposiciones hasta 1.441 veces a los valores humanos a la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Carmelosa sódica (E466)
Crospovidona (E1202)
Hipromelosa (E464)
Lactosa
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460i)
Sílice tipo dental (E551)

Cubierta pelicular

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Macrogol (E1521)

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Macrogol (E1521)

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blister de PVC/PCTFE-alu

Periodo de validez: 2 años

Blister PA/alu/PVC-alu

Periodo de validez: 30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blister de PVC/PCTFE/alu

No conservar por encima de 30°C.

Blister PA/alu/PVC/alu

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Blister de PVC/PCTFE/alu

Tamaños de envase de 14, 28, 56 y 196 comprimidos de liberación modificada en blísteres calendario.

Tamaños de envase de 14, 28, 56, 60 y 196 comprimidos de liberación modificada en blísteres.

Blister PA/alu/PVC/alu

Tamaño de envase de 14, 28, 56, 60 y 196 comprimidos de liberación modificada en blísteres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Blister PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/001 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/002 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/003 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/004 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/005 196 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/006 14 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)
EU/1/19/1401/007 28 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)
EU/1/19/1401/008 56 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)
EU/1/19/1401/009 196 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)

Blister PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/010 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/011 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/012 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/013 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/014 196 comprimidos de liberación modificada

Otrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada

Blister PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/015 14 comprimidos de liberación modificada.
EU/1/19/1401/016 28 comprimidos de liberación modificada.
EU/1/19/1401/017 56 comprimidos de liberación modificada.
EU/1/19/1401/018 60 comprimidos de liberación modificada.
EU/1/19/1401/019 196 comprimidos de liberación modificada.
EU/1/19/1401/020 14 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)
EU/1/19/1401/021 28 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)
EU/1/19/1401/022 56 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)
EU/1/19/1401/023 196 comprimidos de liberación modificada (blíster calendario)

Blister PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/024 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/025 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/026 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/027 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/028 196 comprimidos de liberación modificada

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/noviembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suecia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSS)

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada
hidrocloruro de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 850 mg de hidrocloruro de metformina, saxagliptina hidrocloruro equivalente a 2,5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos de liberación modificada

14 comprimidos de liberación modificada
28 comprimidos de liberación modificada
56 comprimidos de liberación modificada
60 comprimidos de liberación modificada
196 comprimidos de liberación modificada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Blister PVC/PCTFE/alu:

No conservar por encima de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blister PVC/PCTFE/alu:

EU/1/19/1401/001 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/002 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/003 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/004 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/005 196 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/006 14 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)
EU/1/19/1401/007 28 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)
EU/1/19/1401/008 56 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)
EU/1/19/1401/009 196 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)

Blister PA/alu/PVC/alu:

EU/1/19/1401/010 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/011 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/012 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/013 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/014 196 comprimidos de liberación modificada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos
HCl de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES CALENDARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos
HCl de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada
hidrocloruro de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1.000 mg de hidrocloruro de metformina, saxagliptina hidrocloruro equivalente a 2,5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos de liberación modificada

14 comprimidos de liberación modificada
28 comprimidos de liberación modificada
56 comprimidos de liberación modificada
60 comprimidos de liberación modificada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Blister PVC/PCTFE/alu:

No conservar por encima de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blister PVC/PCTFE/alu:

EU/1/19/1401/015 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/016 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/017 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/018 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/019 196 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/020 14 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)
EU/1/19/1401/021 28 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)
EU/1/19/1401/022 56 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)
EU/1/19/1401/023 196 comprimidos de liberación modificada (blister calendario)

Blister PA/alu/PVC/alu:

EU/1/19/1401/024 14 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/025 28 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/026 56 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/027 60 comprimidos de liberación modificada
EU/1/19/1401/028 196 comprimidos de liberación modificada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 comprimidos
HCl de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES CALENDARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos
HCl de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada **Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada** hidrocloruro de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Qtrilmet y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Qtrilmet
3. Cómo tomar Qtrilmet
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Qtrilmet
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Qtrilmet y para qué se utiliza

Qtrilmet contiene los principios activos metformina, saxagliptina y dapagliflozina. Todos pertenecen a un grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orales”. Este medicamento se toma por vía oral para tratar la diabetes, y cada uno de los principios activos actúa de una forma diferente para tratar esta enfermedad.

Este medicamento es para un tipo de diabetes llamada “diabetes tipo 2”. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas no produce insulina suficiente o su cuerpo no es capaz de utilizar adecuadamente la insulina que produce. Esto da lugar a un nivel alto de azúcar (glucosa) en sangre. Los tres principios activos de Qtrilmet disminuyen su nivel de azúcar en sangre haciendo que se absorba por las células o se elimine a través de la orina.

Qtrilmet solo se administra en adultos de 18 años y mayores. Se utiliza si otros medicamentos antidiabéticos orales, junto con la dieta y el ejercicio, no pueden controlar su diabetes de forma suficiente. Puede tomarse solo, o puede combinarse con un tipo de medicamento antidiabético llamado sulfonilurea.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Qtrilmet

No tome Qtrilmet

- si es alérgico a metformina, saxagliptina, dapagliflozina, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si ha tenido alguna reacción alérgica grave a algún otro medicamento utilizado para controlar el azúcar en sangre, denominados:
 - o ‘gliptinas’ (o inhibidores DPP-4) - como alogliptina, linagliptina y sitagliptina o,
 - o ‘gliflozinas’ (o inhibidores SGLT2) - como canagliflozina y empagliflozina;
- si tiene diabetes no controlada con:
 - o hiperglicemia grave (glucosa muy alta en sangre),
 - o náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso,
 - o acidosis láctica (ver “Riesgos de acidosis láctica” a continuación),

- cetoacidosis, donde las sustancias llamadas “cuerpos cetónicos” se acumulan en la sangre y puede conducir a un precoma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual;
- si ha tenido alguna vez un coma diabético;
- si tiene una reducción grave de la función renal;
- si tiene una infección grave;
- si ha perdido una gran cantidad de agua de su cuerpo (deshidratación) – debido a una diarrea grave o prolongada, o si ha vomitado varias veces seguidas (ver “Advertencias y precauciones” debajo);
- si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o si tiene insuficiencia cardíaca o algún problema grave de circulación sanguínea o dificultad para respirar;
- si tiene problemas en su hígado;
- si bebe grandes cantidades de alcohol, todos los días o sólo de vez en cuando (por favor ver sección “Qtrilmet con alcohol”).

No tome Qtrilmet si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Qtrilmet.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Qtrilmet y durante su tratamiento:

- si experimenta vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal), calambres musculares, sensación general de malestar con cansancio intenso, dificultad para respirar, reducción de la temperatura corporal o latidos del corazón lentos. Estos pueden ser síntomas de un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado **acidosis láctica** que puede ocurrir con Qtrilmet, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de acidosis láctica también se ve aumentado con diabetes no controlada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado, y trastornos médicos en los que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón). **Deje de tomar Qtrilmet y póngase en contacto con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente si experimenta los síntomas que produce la acidosis láctica**, ya que esta condición es una urgencia médica que puede dar lugar a coma;
- si experimenta una pérdida de peso rápida, si está o se siente enfermo, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor. Estos pueden ser síntomas de otro problema raro pero grave, en ocasiones con riesgo para la vida llamado **cetoacidosis diabética**. Con esta enfermedad, los niveles de unas sustancias denominadas “cuerpos cetónicos” aumentan en su orina o sangre, y pueden detectarse en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas en la dosis de insulina, o una cirugía mayor o una enfermedad grave (que puede aumentar las necesidades del cuerpo de insulina). **Deje de tomar Qtrilmet y póngase en contacto con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la cetoacidosis diabética, ya que esta condición es una urgencia médica;**
- si pierde muchos líquidos corporales por vómitos intensos, diarrea, fiebre, náuseas (se siente enfermo), aumento de la sudoración con calor, o si no es capaz de comer o beber. **Deje de tomar Qtrilmet durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda dar lugar a deshidratación** y hable con su médico sobre qué hacer y cuándo empezar a tomar Qtrilmet de nuevo;
- si tiene “diabetes tipo 1”. Qtrilmet no se debe usar para tratar esta enfermedad;
- si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas;
- si tiene función renal reducida o problemas de hígado;

- si la capacidad de su cuerpo para combatir las infecciones (inmunidad) es reducida, como con una enfermedad como el SIDA o debido a medicamentos que se toman después de un transplante de órganos;
- si ha tenido alguna vez una reacción de hipersensibilidad grave (alergia) o si su médico le ha dicho que ha podido tener una;
- si tiene o ha tenido enfermedades graves del corazón;
- si tiene factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca tales como problemas de riñón. Su médico le informará sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Los síntomas pueden incluir una sensación de falta de aire, aumento rápido de peso e hinchazón de los tobillos o los pies (edema maleolar). Tenga cuidado con estos síntomas y llame a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de ellos;
- si tiene o ha tenido presión sanguínea baja (hipotensión);
- si tiene niveles muy altos de azúcar en su sangre que pueden provocarle deshidratación (que el cuerpo pierda demasiado líquido). Los posibles signos de la deshidratación se incluyen en la sección 4. Informe a su médico antes de empezar a tomar Qtrilmet si presenta alguno de estos signos;
- si presenta infecciones urinarias a menudo o tiene una infección urinaria grave, tales como urosepsis o pielonefritis que pueden provocar fiebre, escalofríos, sensación de ardor cuando pasa la orina (orinar), sangre en orina y dolor en la espalda o costado. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, debe contactar con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente;
- si tiene dolor fuerte en las articulaciones;
- si toma pioglitazona para disminuir el nivel de azúcar de su sangre, puede que el uso de Qtrilmet no esté recomendado;
- si toma alguno de los siguientes medicamentos: glucocorticoides, agonistas beta-2, diuréticos, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina, ya que pueden reducir el efecto de Qtrilmet (ver “Otros medicamentos y Qtrilmet”);
- si tiene 75 años de edad o más;
- si en los análisis de sangre se muestra que la cantidad de glóbulos rojos en sangre es demasiado alta.

Si presenta alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Qtrilmet.

Cirugía y operaciones

Si necesita una cirugía mayor debe dejar de tomar Qtrilmet mientras se le realice la operación y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo interrumpir el tratamiento con Qtrilmet y cuándo reiniciarlo.

Problemas diabéticos de la piel y de los pies

Los daños en la piel, como llagas o úlceras son una complicación frecuente de la diabetes. Puede ocurrir erupción cutánea con saxagliptina y dapagliflozina (ver sección 4). Siga las recomendaciones sobre el cuidado de la piel de su médico o enfermero. Contacte con su médico si encuentra ampollas en la piel, ya que puede ser un signo de una enfermedad llamada penfigoide ampolloso. Su médico puede pedirle que deje de tomar Qtrilmet.

Es importante que revise sus pies de forma regular y siga el consejo sobre el cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

Funcionamiento de los riñones

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento y durante el mismo, se debe realizar un análisis de sangre para revisar el correcto funcionamiento de sus riñones. Al menos una vez al año o

de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada o si su función renal está empeorando, se revisará la función de sus riñones.

Análisis de orina

Debido a cómo actúa Qtrilmet, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Qtrilmet no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Qtrilmet

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, antes de tomar Qtrilmet, indique a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para tratar la hipertensión incluyendo inhibidores de la ECA (como enalapril o ramipril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (como losartán o candesartán);
- insulina, sulfonilureas (como glimepirida) o pioglitazona para reducir la cantidad de azúcar en la sangre;
- medicamentos empleados para incrementar la producción de orina y disminuir la presión arterial (diuréticos). Su médico puede recomendarle que deje de tomar Qtrilmet. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen en la sección 4;
- medicamentos que pueden cambiar la cantidad de metformina en su sangre, especialmente si tiene la función renal reducida (como verapamilo, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib u olaparib);
- si está tomando medicamentos que contengan cualquiera de los siguientes principios activos:
 - o agonistas beta-2 - usados para tratar el asma,
 - o carbamazepina, fenobarbital o fenitoína – medicamentos para prevenir las crisis (convulsiones) o algunos tipos de dolor prolongado,
 - o cimetidina – usado para tratar los problemas de estómago,
 - o corticosteroides como dexametasona – usados para tratar la inflamación en enfermedades como el asma y la artritis,
 - o diltiazem – usado para tratar la angina (dolor en el pecho) y para disminuir la presión arterial,
 - o comprimidos de ketoconazol – usado para tratar el síndrome de Cushing (cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol),
 - o rifampicina - un antibiótico usado para tratar infecciones como la tuberculosis,
 - o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y celecoxib (un “inhibidor de COX-2” – usados para tratar el dolor y la inflamación.

Si presenta alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte con su médico antes de tomar Qtrilmet.

Si necesita que le inyecten un medio de contraste en su sangre que contenga yodo, por ejemplo para rayos X o un escáner, deje de tomar Qtrilmet antes o en el momento de la inyección. Su médico decidirá cuando debe dejar de tomarlo y cuando volver a iniciar el tratamiento con Qtrilmet.

Qtrilmet con alcohol

Evite el consumo excesivo de alcohol mientras tome Qtrilmet, ya que esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver “Advertencias y precauciones” y “No tome Qtrilmet si”).

Embarazo y lactancia

Qtrilmet no está recomendado durante el embarazo y su médico le recomendará que deje de tomar este medicamento si se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Consulte a su médico sobre la mejor forma de controlar su glucemia durante el embarazo.

No debe usar Qtrilmet si está dando el pecho o planea dar el pecho. Esto es porque la metformina pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si saxagliptina y dapagliflozina pasan a la leche materna. Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si le gustaría dar el pecho o está dando el pecho a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Qtrilmet le afecte a su capacidad para conducir un coche o usar herramientas o máquinas. Sin embargo, si mientras toma Qtrilmet se siente mareado, no conduzca ni use herramientas o máquinas. Además, puede ser peligroso conducir o usar máquinas si sus niveles de azúcar en sangre disminuyen demasiado (hipoglucemia), lo cual puede provocar temblor, sudoración, latidos del corazón rápidos, alteraciones de la visión, dolor de cabeza y confusión.

Qtrilmet contiene lactosa

Qtrilmet contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Qtrilmet

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad debe tomar

Su médico le recetará una dosis adecuada de Qtrilmet dependiendo de sus niveles de azúcar en sangre y los medicamentos para la diabetes que haya tomado antes. La dosis recomendada es de dos comprimidos una vez al día.

La dosis diaria máxima recomendada de Qtrilmet es metformina 2.000 mg, saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg.

Cambiar a Qtrilmet

Si usted está tomando metformina, saxagliptina y dapagliflozina en comprimidos separados o saxagliptina y dapagliflozina en combinación con metformina, su médico puede pedirle que cambie a este medicamento para que solo tenga que tomar un comprimido. Para evitar una sobredosis, no continúe tomando los comprimidos separados de estos medicamentos además de Qtrilmet.

Cómo tomar este medicamento

- Trague los comprimidos enteros con medio vaso de agua.
- Tome los comprimidos con alimentos. Esto es para reducir el riesgo de efectos adversos en el estómago.
- Tome los comprimidos cada día alrededor de la misma hora.

Puede que vea algunos restos del comprimido en sus heces. Esto es normal y es lo que ha quedado del comprimido después de que todo el medicamento haya sido liberado.

Su médico puede recetarle otros medicamentos para reducir la cantidad de azúcar en su sangre. Recuerde tomar otros medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener los mejores resultados para su salud.

Dieta y ejercicio

Para controlar su diabetes necesitará seguir los consejos de su médico con la dieta y el ejercicio, incluso cuando tome este medicamento. En particular, si está siguiendo una dieta de control de peso para diabéticos, continúe con ella mientras esté tomando Qtrilmet.

Si toma más Qtrilmet del que debe

Si toma más comprimidos de Qtrilmet de los debidos, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento. Una alta sobredosis puede dar lugar a acidosis láctica (ver las secciones 2 y 4).

Si olvidó tomar Qtrilmet

Qué debe hacer si olvida tomar Qtrilmet a su hora.

- Si han pasado menos de 12 horas desde que hubiera tenido que tomar la dosis, tome una dosis de Qtrilmet en cuanto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si han pasado más de 12 horas desde que hubiera tenido que tomar la dosis, sátese la dosis olvidada. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Qtrilmet para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Qtrilmet

No deje de tomar Qtrilmet sin antes consultar a su médico. Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar sin este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata:

Deje de tomar Qtrilmet y contacte a un médico inmediatamente si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- **Reacción alérgica grave (hipersensibilidad)**, ocurre en raras ocasiones (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Los síntomas de una reacción alérgica grave son:

- erupción cutánea,
- ronchas rojas elevadas en su piel (urticaria),
- hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar.

Su médico podría recetarle un medicamento para tratar su reacción alérgica y cambiar su medicamento para la diabetes.

- **Acidosis láctica**, ocurre en muy raras ocasiones (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) Qtrilmet puede provocar un efecto adverso muy raro, pero muy grave llamado acidosis láctica.

Los síntomas de acidosis láctica incluyen:

- vómitos,
- dolor de estómago (dolor abdominal),
- calambres musculares,
- sensación general de malestar, con cansancio intenso,
- dificultad para respirar,
- reducción de la temperatura corporal y latidos del corazón más lentos.

Si esto ocurre, debe **dejar de tomar Qtrilmet y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

- **Pancreatitis**, ocurre con poca frecuencia (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Los signos de pancreatitis son:

- dolor grave y persistente en el abdomen (área del estómago) que podría alcanzar hasta su espalda,
- náuseas y vómitos.

- **Deshidratación, (pérdida excesiva de líquidos del organismo)**, ocurre con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Los signos de deshidratación son:

- boca muy seca o pegajosa, sensación de sed intensa,
- sensación intensa de somnolencia o cansancio,
- micciones (orina) escasas o nulas,
- latido cardíaco rápido.

- **Infección del tracto urinario**, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Los signos de una infección grave del tracto urinario incluyen:

- fiebre, escalofríos,
- sensación de escozor al miccionar (orinar),
- frecuencia urinaria alterada, incluyendo necesidad urgente de orinar más a menudo,
- olor o apariencia turbia en la orina,
- dolor de espalda o en el costado.

- **Cetoacidosis diabética**, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Los signos de cetoacidosis diabética (ver también sección 2 “Advertencias y precauciones”) son:

- aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” visto en análisis de su orina o sangre,
- pérdida de peso rápida,
- sensación de sentirse o estar enfermo,
- dolor de estómago,
- sed excesiva,
- respiración rápida y profunda,
- confusión,
- somnolencia y cansancio poco habituales,
- olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Su médico debe decidir si interrumpe de forma temporal o permanente su tratamiento con Qtrilmet.

Deje de tomar Qtrilmet y contacte con un médico inmediatamente, si nota alguno de los efectos adversos graves citados anteriormente.

Contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Fascitis necrosante del perineo** o gangrena de Fournier, una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, vista muy raramente (ver sección 2 “Problemas diabéticos de la piel y de los pies”).

Contacte a su médico tan pronto como sea posible si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia)**, observado de forma muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) si se utiliza con otros medicamentos antidiabéticos que provocan hipoglucemia.

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

- escalofríos, sudoración, sensación de gran ansiedad, latido cardíaco rápido,

- sensación de hambre, dolor de cabeza, alteraciones de la visión,
 - cambio del estado de ánimo o sensación de confusión.
- Su médico le explicará cómo tratar la disminución de los niveles de azúcar en sangre y qué hacer si sufre alguno de los signos anteriores.

Otros efectos adversos del tratamiento con Qtrilmet incluyen:

Muy frecuentes

- náuseas, vómitos
- diarrea o dolor de estómago
- pérdida del apetito
- infección de las vías respiratorias altas incluyendo:
 - infección de la parte superior del tórax o pulmones,
 - infección de los senos con sensación de dolor y plenitud detrás de las mejillas y los ojos (sinusitis),
 - inflamación de la nariz o garganta (nasofaringitis) (los signos de esta pueden incluir un resfriado o un dolor de garganta).

Frecuentes

- infecciones genitales (candidiasis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picor y flujo u olor anormal)
- dolor de espalda
- mayor cantidad de orina de lo normal o necesidad de orinar más frecuentemente
- mareos
- cansancio
- dolor intenso de las articulaciones (artralgia)
- dolor de estómago e indigestión (dispepsia)
- vómitos, inflamación del estómago (gastritis)
- estómago o intestinos inflamados generalmente provocado por una infección (gastroenteritis)
- dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia)
- cambios en los análisis de sangre (cambios en los niveles de colesterol o lípidos en la sangre, aumento de la cantidad de glóbulos rojos en la sangre o disminución en el aclaramiento renal de creatinina)
- erupción
- cambios en el gusto
- hinchazón de las manos, tobillos o pies (edema periférico)

Poco frecuentes

- sed
- estreñimiento
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- sequedad de boca
- disminución de peso
- disminución de la función renal, aumento en la creatinina o urea (observado en los análisis de sangre)
- erupción en la piel que puede incluir protuberancias elevadas, irritación de la piel o picor
- dificultades para lograr o mantener una erección (disfunción eréctil)
- infección por hongos
- reacción alérgica leve (hipersensibilidad) (erupción)
- picor en el área genital (prurito genital o prurito vulvovaginal) o molestia al orinar

Muy raros

- descenso de las concentraciones de vitamina B₁₂ en la sangre
- anormalidades en los análisis de la función hepática, inflamación del hígado (hepatitis)
- enrojecimiento de la piel (eritema), picor o erupción con picor (urticaria)

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- aparición de ampollas en la piel (penfigoide ampolloso)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Qtrilmet

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blister PVC/PCTFE/alu:

No conservar por encima de 30°C.

Blister PA/alu/PVC/alu:

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Qtrilmet

- Los principios activos son metformina, saxagliptina y dapagliflozina.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada:
 - Cada comprimido contiene 850 mg de metformina hidrocloreuro, saxagliptina hidrocloreuro equivalente a 2,5 mg saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg dapagliflozina.*Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada:*
 - Cada comprimido contiene 1.000 mg de metformina hidrocloreuro, saxagliptina hidrocloreuro equivalente a 2,5 mg saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: carmelosa sódica (E466) (ver sección 2 ‘contenido de sodio’), celulosa microcristalina (E460i); crospovidona (E1202); hipromelosa (E464); lactosa (ver sección 2 ‘Qtrilmet contiene lactosa’); estereato magnésico (E470b); sílice tipo dental (E551).
 - cubierta pelicular:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada:
Macrogol (E1521); alcohol polivinílico (E1203); dióxido de titanio (E171); talco (E553b); óxido de hierro amarillo (E172); óxido de hierro rojo (E172); óxido de hierro negro (E172).
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberación modificada:
Macrogol (E1521); alcohol polivinílico (E1203); dióxido de titanio (E171); talco (E553b); óxido de hierro amarillo (E172); óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg de liberación modificada son de color beige, biconvexos, ovalados, de 11 x 21 mm con 3005 grabado en una cara.

Los comprimidos de Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg de liberación modificada son de color verde, biconvexos de 11 x 21 mm, ovalados y con 3002 grabado en una cara.

Los comprimidos de Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg de liberación modificada y Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg de liberación modificada se presentan en blister. Los tamaños de envase son de 14, 28, 56 y 196 comprimidos de liberación modificada en blísteres calendario así como blísteres de 14, 28, 56, 60 y 196 comprimidos de liberación modificada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase en su país.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suecia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada