

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Chaque comprimé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 2,5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Chaque comprimé contient 1000 mg de chlorhydrate de metformine, du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 2,5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 48 mg de lactose (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée (comprimé).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Comprimés beiges, biconvexes, ovales, de 11 x 21 mm, portant l'inscription « 3005 » sur une face.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Comprimés verts, biconvexes, ovales, de 11 x 21 mm, portant l'inscription « 3002 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Qtrilmet est indiqué chez l'adulte âgé de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 :

- afin d'améliorer le contrôle glycémique quand la metformine, avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (SU), en association avec la saxagliptine ou la dapagliflozine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- déjà traité par metformine et saxagliptine et dapagliflozine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chaque comprimé contient une dose fixe de metformine, de saxagliptine et de dapagliflozine (voir rubrique 2). Si aucun dosage adéquat de Qtrilmet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association à libération modifiée.

La dose quotidienne maximale recommandée de Qtrilmet correspond à 2000 mg de metformine/5 mg de saxagliptine/10 mg de dapagliflozine.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une association de saxagliptine et de metformine ou de dapagliflozine et de metformine

Les patients doivent recevoir une dose quotidienne totale de Qtrilmet équivalente à 5 mg de saxagliptine, 10 mg de dapagliflozine et la dose quotidienne totale de metformine identique à celle déjà prise ou la dose cliniquement appropriée la plus proche. La dose doit être prise en deux comprimés par voie orale, une fois par jour, à la même heure chaque jour, au cours d'un repas.

En relais de comprimés séparés de metformine, de saxagliptine et de dapagliflozine

Chez les patients traités auparavant avec des comprimés séparés de metformine, de saxagliptine 5 mg et de dapagliflozine 10 mg, le traitement par Qtrilmet doit être instauré aux mêmes doses quotidiennes de metformine, de saxagliptine et de dapagliflozine que celles précédemment reçues ou la dose cliniquement appropriée de metformine la plus proche. La dose doit être prise en deux comprimés par voie orale, une fois par jour, à la même heure chaque jour, au cours d'un repas.

En relais de la metformine à libération immédiate à la metformine à libération prolongée

Chez les patients traités auparavant avec de la metformine à libération immédiate le traitement par Qtrilmet doit être instauré à une dose permettant de fournir une quantité de metformine correspondant à la dose déjà prise, ou à la dose cliniquement appropriée la plus proche (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Doses oubliées

Si le patient oublie une dose quotidienne et qu'il reste ≥ 12 heures avant la prochaine prise, il doit prendre la dose oubliée. Si le patient oublie une dose quotidienne et qu'il reste < 12 heures avant la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Populations particulières

Sujets âgés

Les patients âgés (≥ 65 ans) étant davantage susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence à mesure que l'âge augmente. La fonction rénale devra être surveillée pour aider à la prévention d'une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le risque de déplétion volémique associé à ce médicament doit également être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 5.2). En raison de l'expérience thérapeutique limitée avec ce médicament chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation du traitement n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour Qtrilmet chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, DFG de 60 à 89 mL/min.

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec un DFG <60 mL/min) (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients avec un DFG <30mL/min (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à <18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Qtrilmet est pris par voie orale une fois par jour, à la même heure chaque jour, avec un repas afin de réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Chaque comprimé doit être avalé entier.

Parfois les composants inactifs de ce médicament seront éliminés dans les selles sous forme de masse molle hydratée pouvant ressembler au comprimé d'origine.

4.3 Contre-indications

Qtrilmet est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment de réaction anaphylactique, de choc anaphylactique et d'angio-œdème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ou tout inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1) ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique ou l'acidocétose diabétique) (voir rubrique 4.4 et 4.8) ;
- pré-coma diabétique (voir rubrique 4.4) ;
- insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL/min) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - o déshydratation,
 - o infection sévère,
 - o choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire, telle que :
 - o insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - o infarctus du myocarde récent,
 - o choc ;
- insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2) ;
- intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), Qtrilmet doit être temporairement arrêté et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de Qtrilmet et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($<7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/L) ainsi que sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L. On ignore si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées de dapagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

Pour les patients chez qui une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par Qtrilmet doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des maladies aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par Qtrilmet ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Avant d'initier un traitement par Qtrilmet, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient.

Les patients à risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (par exemple les patients diabétiques de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients présentant des affections conduisant à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Il faut utiliser les inhibiteurs du SGLT 2 avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez des patients avec un antécédent d'ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ont pas été établies et Qtrilmet ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1. Dans les études portant sur la dapagliflozine dans le diabète de type 1, des cas d'ACD ont été fréquemment rapportés.

Suivi de la fonction rénale

L'efficacité de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale, et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec un DFG <60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine a présenté des effets indésirables à type d'élévation de la créatinine, du phosphore et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo. Il ne faut donc pas utiliser Qtrilmet chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG <60 mL/min). Ce médicament n'a pas été étudié dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT).

La metformine est excrétée par le rein et l'insuffisance rénale modérée à sévère augmente le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4).

La fonction rénale doit être évaluée :

- avant le début de la prise de ce médicament et régulièrement par la suite (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2) ;
- avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement par la suite (voir rubrique 4.5) ;
- pour les patients présentant une fonction rénale avec des niveaux de DFG proches d'une insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale tombe en dessous d'un DFG <60 mL/min, le traitement doit être interrompu.

La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant un DFG <30 mL/min et ce traitement doit être temporairement interrompu en présence d'affections qui altèrent la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez les patients âgés. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibres électrolytiques

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, Qtrilmet augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle (voir rubrique 5.1), qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients à risque de déplétion volémique (par exemple les patients recevant des diurétiques de l'anse) (voir rubrique 4.5) ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aiguë (telle qu'une maladie gastro-intestinale aiguë avec des nausées, des vomissements ou une diarrhée).

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement antihypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

Pour les patients recevant Qtrilmet, en cas d'affections intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique, une surveillance attentive de la volémie (par exemple examen physique, mesure de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par ce médicament est recommandée chez les patients qui développent une dépression volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë, à savoir une douleur

abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, ce médicament doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, il ne doit pas être repris. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Lors de l'expérience post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de type pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») survenus après la mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2 (voir rubrique 4.8). Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Qtrilmet doit être interrompu et un traitement (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être rapidement instauré.

Réactions d'hypersensibilité

Au cours de l'expérience post-commercialisation avec la saxagliptine, incluant des cas de notification spontanée et des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angio-œdème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave, Qtrilmet doit être arrêté. L'événement devra être évalué et un traitement alternatif du diabète devra être instauré (voir rubrique 4.8).

Infections des voies urinaires

Le traitement par inhibiteurs du SGLT2 augmente le risque d'infections des voies urinaires (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des signes et des symptômes d'infections des voies urinaires doivent être évalués et traités rapidement, si indiqué.

Des infections graves des voies urinaires incluant des cas de sepsis urinaire et de pyélonéphrite nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées après la mise sur le marché, chez des patients traités par la dapagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT2. Une interruption temporaire du traitement doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

Sujets âgés

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale et ils peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique. De plus, les patients âgés sont plus susceptibles d'être traités par des médicaments antihypertenseurs qui peuvent provoquer une déplétion volémique et/ou des modifications de la fonction rénale (par exemple inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA-II]). La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent donc être pris en compte avant l'initiation du traitement par Qtrilmet. Les mêmes recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les autres patients (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Chez les patients de ≥ 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une déplétion volémique et une atteinte ou une insuffisance rénale comparé au placebo (voir rubrique 4.8).

Troubles cutanés

Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non cliniques avec la saxagliptine (voir rubrique 5.3). Aucune augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a été observée lors des études cliniques de la saxagliptine. Des cas d'éruption cutanée ont été décrits avec la classe des inhibiteurs de la DPP-4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un effet indésirable de ce médicament (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.

Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse postérieurs à la commercialisation et nécessitant une hospitalisation ont été rapportés avec l'utilisation d'inhibiteurs de DPP4, y compris la saxagliptine. Dans les cas signalés, les patients ont généralement répondu à un traitement immunosuppresseur topique ou systémique et à l'arrêt de l'inhibiteur de DPP4. Si un patient développe des cloques ou des érosions en recevant de la saxagliptine et si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, ce médicament doit être interrompu et une orientation vers un dermatologue doit être envisagée pour réaliser le diagnostic et apporter le traitement approprié (voir rubrique 4.8).

Insuffisance cardiaque

L'expérience de la dapagliflozine est limitée chez les patients de classe NYHA I-II. La dapagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA III-IV. L'expérience de la saxagliptine est limitée chez les patients de classe NYHA III-IV.

Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (voir rubrique 5.1). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA.

La prudence est recommandée lorsque Qtrilmet est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tels qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de la nécessité de signaler immédiatement de tels symptômes.

Arthralgie

Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés après la mise sur le marché des inhibiteurs de la DPP-4 (voir rubrique 4.8). Les patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt du médicament et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de la DPP-4. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut intervenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement doit être évaluée pour chaque cas.

Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique de la saxagliptine. L'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de Qtrilmet n'ont pas été établis chez ces patients.

Amputations des membres inférieurs

Une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée dans des études cliniques à long terme en cours avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore

s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine des pieds.

Utilisation avec de l'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline connus pour entraîner une hypoglycémie

La saxagliptine et la dapagliflozine peuvent individuellement augmenter le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec de l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline (sulfamide hypoglycémiant). Les hypoglycémies ne surviennent pas chez les patients recevant de la metformine seule dans les conditions d'utilisation habituelles mais ce type d'événement pourrait survenir lors d'une utilisation concomitante avec d'autres médicaments hypoglycémiants. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec Qtrilmet (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Interventions chirurgicales

Qtrilmet doit être interrompu au moment d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Qtrilmet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec la dapagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, une attention particulière est recommandée chez les patients avec un hématocrite déjà élevé.

Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant de la dapagliflozine auront un test de glucose urinaire positif.

Utilisation chez les patients traités par pioglitazone

Bien qu'une relation de cause à effet entre la dapagliflozine et le cancer de la vessie soit peu probable (voir rubriques 4.8 et 5.3), par mesure de précaution, Qtrilmet n'est pas recommandé en association avec la pioglitazone. Les données épidémiologiques disponibles sur la pioglitazone suggèrent une faible augmentation du risque du cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par pioglitazone.

Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme les glucocorticoïdes, les bêta-2 agonistes, les diurétiques, la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de Qtrilmet. Le contrôle glycémique doit être évalué, notamment en début de traitement, lorsque Qtrilmet est utilisé de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5).

Interférence avec le test 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

L'évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG n'est pas recommandée car les mesures du 1,5-AG ne sont pas fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée.

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec les substances actives individuelles de Qtrilmet.

Interactions pharmacodynamiques

Utilisation concomitante déconseillée

Alcool

Une intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique en raison de la présence de metformine, une des substances actives de ce médicament (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Qtrilmet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (systémiques et locaux), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémisante intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments, ainsi que de surveiller l'apparition d'une perte du contrôle glycémique ou d'une hypoglycémie. Si nécessaire, la posologie de l'hypoglycémiant doit être ajustée pendant le traitement par l'autre médicament et lors de son arrêt.

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les IEC, les ARA-II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Diurétiques

La dapagliflozine peut majorer l'effet des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie

La saxagliptine et la dapagliflozine peuvent individuellement augmenter le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec de l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline. Les hypoglycémies ne surviennent pas chez les patients recevant de la metformine seule dans les conditions d'utilisation habituelles mais ce type d'événement pourrait survenir lors d'une utilisation concomitante avec d'autres médicaments hypoglycémisants. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec Qtrilmet (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

Metformine

La metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Saxagliptine

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozine

Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement via une réaction de glucuroconjugaison médiée par l'uridine diphosphate (UDP) glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9).

Effet des autres médicaments sur la metformine, la saxagliptine ou la dapagliflozine

Metformine

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été identifiée.

Saxagliptine

La co-administration de la saxagliptine avec des inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son principal métabolite. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, a réduit la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %.

L'exposition à son métabolite actif et l'inhibition de l'activité plasmatique de la DPP-4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, un inhibiteur modéré du CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %. Ces effets pharmacocinétiques ne sont pas cliniquement pertinents et ne nécessitent pas un ajustement de la dose.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %. Ces effets pharmacocinétiques ne sont pas cliniquement pertinents et ne nécessitent pas un ajustement de la dose.

Au cours d'études conduites chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la dapagliflozine, la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, le diltiazem, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine.

Dapagliflozine

Suite à la co-administration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transférase [UGT] et du CYP3A4/5), une baisse de 22 % de l'exposition systémique (ASC) à la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement pertinent sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) n'est attendu.

Suite à la co-administration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de l'UGT 1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures.

La pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été modifiée de façon significative par la saxagliptine, la metformine, la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine.

Effet de la metformine, de la saxagliptine ou de la dapagliflozine sur les autres médicaments

Metformine

Transporteurs de cations organiques (OCT)

La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2.

L'administration concomitante de metformine avec :

- des inhibiteurs de l'OCT1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine ;
- des inducteurs de l'OCT1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine ;
- des inhibiteurs de l'OCT2 (comme la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine ;
- des inhibiteurs de l'OCT1 et de l'OCT2 (comme le crizotinib et l'olaparib) peut modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

Il convient donc d'être prudent, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont administrés en association avec la metformine, car la concentration plasmatique de la metformine peut augmenter (voir rubrique 4.4).

Saxagliptine

La saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la dapagliflozine, de la metformine, du glibenclamide (un substrat du CYP2C9), de la pioglitazone (un substrat [majeur] du CYP2C8 et [mineur] du CYP3A4), de la digoxine (un substrat de la P-gp), de la simvastatine (un substrat du CYP3A4), des composants actifs d'un contraceptif oral combiné (éthinyloestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

Dapagliflozine

Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la saxagliptine, de la metformine, de la pioglitazone (un substrat [majeur] du CYP2C8 et [mineur] du CYP3A4), de la sitagliptine, du glimépiride (un substrat du CYP2C9), de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ni les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'association d'une seule dose de 20 mg de dapagliflozine et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce médicament ou de ses composants (chlorhydrate de metformine, saxagliptine et dapagliflozine) n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Des études de la saxagliptine effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses (voir rubrique 5.3). Des études de la dapagliflozine chez le rat ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique 5.3). Des données limitées issues de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent pas une augmentation du risque de malformations congénitales. Les études chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Qtrilmet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une grossesse est détectée, le traitement par ce médicament devra être interrompu.

Si la patiente souhaite être enceinte, et au cours de la grossesse, il est recommandé que le diabète ne soit pas traité avec ce médicament, mais que de l'insuline soit utilisée pour maintenir la glycémie aussi proche que possible de la normale, afin de réduire le risque de malformations fœtales associé à une glycémie anormale.

Allaitement

La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. On ne sait pas si la saxagliptine et la dapagliflozine et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits dans le cadre de l'allaitement (voir rubrique 5.3).

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de ce médicament ou de ses composants (chlorhydrate de metformine, saxagliptine et dapagliflozine) sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. Des effets sur la fertilité ont été observés avec la saxagliptine chez des rats mâles et femelles à fortes doses, produisant des signes apparents de toxicité (voir rubrique 5.3). La dapagliflozine n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, quelle que soit la dose testée. En ce qui concerne la metformine, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Qtrilmet n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés dans les études avec la saxagliptine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple insuline et sulfamides hypoglycémisants).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à Qtrilmet sont les infections des voies respiratoires supérieures (très fréquent), hypoglycémie quand associé avec un sulfamide

hypoglycémiant (très fréquent), des symptômes gastro-intestinaux (très fréquent) et les infections des voies urinaires (fréquent). L'acidocétose diabétique peut survenir rarement et l'acidose lactique peut survenir très rarement (voir rubrique 4.4).

Le profil de sécurité d'emploi de l'association metformine plus saxagliptine plus dapagliflozine est comparable aux effets indésirables identifiés pour les composants individuels respectifs.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi est basé sur l'analyse poolée de trois essais cliniques de phase III contrôlés par placebo menés auprès de 1 169 patients pendant une période maximale de 52 semaines, dont 492 ont reçu une association de 5 mg de saxagliptine, de 10 mg de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique 5.1). D'autres données sur la sécurité d'emploi comprennent les essais cliniques, les études de tolérance post-autorisation et l'expérience post-commercialisation des composants individuels. Les effets indésirables associés à Qtrilmet sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence. Les catégories de fréquence ont été définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($\geq 1/100\ 000$ à $< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Compilation des effets indésirables pour Qtrilmet

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent ^A	Peu fréquent ^B	Rare	Très rare	Indéterminée
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures ^{¶1}	Infection des voies urinaires ^{¶2} , vulvovaginite, balanite et infection génitale associée ^{#3} , gastro-entérite ^{¶D}	Infection fongique [#]		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{#C,7}	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hyper-sensibilité ^{¶C}	Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique ^{¶C}		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie ^{D#¶} (en cas d'utilisation avec un SU)	Dyslipidémie ^{#4}	Déplétion volémique [#] , soif [#]	Acidocétose diabétique ^{#,H,7}	Acidose lactique [§] , carence en vitamine B ₁₂ ^{§G}	
Affections du système nerveux		Céphalées [¶] , étourdissements [¶]				
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux ^{§F}	Dyspepsie ^{D□} , gastrite ^{D□} , altération du goût [§]	Constipation [#] , sécheresse buccale [#] , pancréatite ^{¶C}			
Affections hépatobiliaires					Troubles de la fonction hépatique [§] , hépatite [§]	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie [#] , polyurie ^{#D,5}	Nycturie [#] , insuffisance rénale [#]			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent ^A	Peu fréquent ^B	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée [#] ¶ ⁶	Dermatite [¶] C, prurit [¶] C, urticaire [¶] C	Angio-œdème [¶] C	Érythème [§]	Pemphigoïde bulleuse ^{C,7}
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie [□] , douleur dorsale [#] , myalgie ^{D □}				
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile [□] , prurit génital [#] , prurit vulvovaginal [#]			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue [¶] D, œdème périphérique [¶] D				
Investigations		Diminution de la clairance rénale de la créatinine [#] , augmentation de l'hématocrite [#] E	Élévation de la créatininémie [#] , élévation de l'urémie [#] , perte de poids [#]			

Effet indésirable rapporté pour la dapagliflozine.

¶ Effet indésirable rapporté pour la saxagliptine.

§ Effet indésirable rapporté pour la metformine.

□ Effet indésirable rapporté pour l'association saxagliptine et metformine.

A Effets indésirables, à l'exception de l'altération du goût, rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par l'association saxagliptine + dapagliflozine + metformine dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi ou, s'ils ont été rapportés chez < 2 % des patients dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, ils sont basés sur les données des composants individuels.

B Les fréquences de tous les effets indésirables peu fréquents sont basées sur les données des composants individuels.

C Effet indésirable provenant des données de surveillance post-commercialisation de la saxagliptine ou de la dapagliflozine.

D Effets indésirables rapportés chez ≥ 2 % des patients avec l'un ou l'autre des composants individuels et chez ≥ 1 % de plus qu'avec le placebo, mais pas dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi.

E Des valeurs de l'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dapagliflozine 10 mg *versus* 0,4 % des patients sous placebo.

F Les symptômes gastro-intestinaux (les termes englobés étaient les nausées, les vomissements, les diarrhées, les douleurs abdominales et la perte d'appétit) apparaissent plus fréquemment au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.

G Un traitement au long cours par la metformine a été associé à une réduction de l'absorption de vitamine B₁₂ très rarement susceptible d'entraîner une carence en vitamine B₁₂ cliniquement significative. Il est recommandé d'envisager cette étiologie si un patient présente une anémie mégaloblastique.

H Rapportée dans la cadre de l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez des patients atteints de diabète de type 2. La fréquence est basée sur le taux annuel.

I L'infection des voies respiratoires supérieures inclut les termes préférentiels suivants : rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, rhinite, sinusite, pharyngite bactérienne, amygdalite, amygdalite aiguë, laryngite, pharyngite virale et infection virale des voies respiratoires supérieures.

- ² L'infection des voies urinaires inclut les termes préférentiels suivants : infection des voies urinaires, infection des voies urinaires à *Escherichia*, pyélonéphrite et prostatite.
- ³ La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent les termes préférentiels suivants : infection mycosique vulvovaginale, balanoposthite, infection génitale fongique, infection vaginale et vulvovaginite.
- ⁴ La dyslipidémie inclut les termes préférentiels suivants : dyslipidémie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.
- ⁵ La polyurie inclut les termes préférentiels suivants : polyurie et pollakiurie.
- ⁶ Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine et de la dapagliflozine en post-commercialisation. Les termes préférentiels rapportés dans les études cliniques de la dapagliflozine incluaient par ordre de fréquence : éruption cutanée, éruption généralisée, éruption prurigineuse, éruption maculeuse, éruption maculo-papuleuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse et éruption érythémateuse.
- ⁷ Voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

Dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, l'incidence globale des hypoglycémies (tous les événements rapportés, y compris ceux avec une glycémie à jeun [GAJ] mesurée par le laboratoire central $\leq 3,9$ mmol/l) était de 2,0 % chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg et saxagliptine 5 mg plus metformine (traitement en association), de 0,6 % dans le groupe saxagliptine plus metformine, et de 2,3 % dans le groupe dapagliflozine plus metformine.

Dans une étude de 24 semaines comparant l'association de saxagliptine et dapagliflozine plus metformine avec ou sans SU *versus* le traitement par insuline plus metformine avec ou sans SU, les taux d'incidence globale des hypoglycémies chez les patients sans traitement de fond par SU étaient de 12,7 % pour l'association contre 33,1 % pour l'insuline. Les taux d'incidence globale des hypoglycémies dans deux études de 52 semaines comparant le traitement en association au glimépiride (SU) étaient les suivants : pour la 1^{ère} étude, 4,2 % pour le traitement en association *versus* 27,9 % pour le traitement par glimépiride plus metformine *versus* 2,9 % pour le traitement par dapagliflozine plus metformine ; pour la 2^e étude, 18,5 % pour le traitement en association *versus* 43,1 % pour le traitement par glimépiride plus metformine.

Déplétion volémique

Dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, les événements liés à une déplétion volémique (hypotension, déshydratation et hypovolémie) reflétaient les événements indésirables observés avec la dapagliflozine et ils ont été rapportés chez deux patients (0,4 %) dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (un événement indésirable grave [EIG] de type syncope et un EI de type diminution de la diurèse) et chez 3 patients (0,9 %) dans le groupe dapagliflozine plus metformine (2 EI de type syncope et 1 de type hypotension).

Diminution de la fonction rénale

Association metformine/saxagliptine/dapagliflozine : Dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, l'incidence des événements indésirables liés à une diminution de la fonction rénale était de 2,0 % chez les patients du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, de 1,8 % chez les patients du groupe saxagliptine plus metformine et de 0,6 % chez les patients du groupe dapagliflozine plus metformine. Les patients présentant des événements indésirables de type insuffisance rénale avaient des valeurs moyennes du DFG_e à l'inclusion plus basses, 61,8 mL/min/1,73 m² contre 93,6 mL/min/1,73 m² dans la population générale. La majorité des événements ont été considérés comme non graves, ils étaient d'intensité légère ou modérée et ils se sont résolus. La variation du DFG_e moyen à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de -1,17 mL/min/1,73 m² dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, de -0,46 mL/min/1,73 m² dans le groupe saxagliptine plus metformine et de 0,81 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine plus metformine.

Dapagliflozine : Des effets indésirables liés à l'augmentation de la créatinine ont été rapportés pour la dapagliflozine en tant que composant seul. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires pendant un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Les événements indésirables de type vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, rapportés dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi reflétaient le profil de sécurité d'emploi de la dapagliflozine. Des effets indésirables de type infection génitale ont été rapportés chez 3,0 % des patients du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 0,9 % des patients du groupe saxagliptine plus metformine et 5,9 % des patients du groupe dapagliflozine plus metformine. La majorité des effets indésirables de type infection génitale ont été rapportés chez des femmes (84 % des patients avec une infection génitale), ils étaient d'intensité légère ou modérée, sans récurrence, et la plupart des patients ont poursuivi le traitement.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type II et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

Acidocétose diabétique

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4).

Infections des voies urinaires

Dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, les infections des voies urinaires (IVU) étaient équilibrées dans les 3 groupes de traitement : 5,7 % dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 7,4 % dans le groupe saxagliptine plus metformine et 5,6 % dans le groupe dapagliflozine plus metformine. Un patient du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine a présenté un EIG de type pyélonéphrite et a arrêté le traitement. La majorité des infections des voies urinaires ont été rapportées chez des femmes (81 % des patients avec une IVU), elles étaient d'intensité légère ou modérée, sans récurrence, et la plupart des patients ont poursuivi le traitement.

Cancers

Association saxagliptine/dapagliflozine : Des tumeurs malignes et non précisées ont été rapportées chez 3 patients inclus dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi. Il s'agissait d'événements indésirables de type tumeur gastrique, cancer du pancréas avec métastases hépatiques, et carcinome canalaire invasif du sein dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine. Compte tenu du délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation de causalité est considérée comme peu probable, quel que soit le type de tumeur.

Dapagliflozine : Dans le pool de 21 études contrôlées *versus* comparateur actif et placebo, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non précisées était similaire entre les patients traités par dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 5.3).

En prenant en compte les cas de tumeurs survenus dans les différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieur à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que du délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation de causalité est considérée comme peu probable. Le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention ; il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation.

Observations biologiques

Diminution du nombre de lymphocytes

Saxagliptine : Dans les différentes études cliniques du programme de la saxagliptine, une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée, d'environ 100 cellules/ μ L versus placebo. Le nombre absolu moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Cette diminution du nombre absolu moyen de lymphocytes n'a pas été associée à des effets indésirables cliniquement pertinents.

Lipides

Les données des bras de traitement par saxagliptine et dapagliflozine plus metformine des trois études individuelles incluses dans les analyses poolées ont montré des tendances à des augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion (arrondies au dixième le plus proche) du cholestérol total (C-Total) (de 0,4 % à 3,8 %), du LDL-C (de 2,1 % à 6,9 %) et du HDL-C (de 2,3 % à 5,2 %), avec des diminutions moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion des triglycérides (de -3,0 % à -10,8 %).

Populations particulières

Sujets âgés

Parmi les 1 169 patients traités dans les 3 études cliniques à l'origine des données poolées de sécurité d'emploi, 1 007 patients (86,1 %) étaient âgés de <65 ans, 162 patients (13,9 %) étaient âgés de $\geq$ 65 ans et 9 patients (0,8 %) étaient âgés de $\geq$ 75 ans. D'une manière générale, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients âgés de $\geq$ 65 ans étaient similaires à ceux observés chez patients âgés de <65 ans. L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients âgés de 65 ans et plus, et très limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite sont éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en quatre heures). L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Associations d'agents hypoglycémisants oraux, Code ATC : A10BD25.

Mécanisme d'action

Qtrilmet associe trois médicaments anti-hyperglycémisants ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le chlorhydrate de metformine, un biguanide, la saxagliptine, un inhibiteur de la DPP-4, la dapagliflozine, un inhibiteur du SGLT2.

La metformine est un biguanide qui a des effets anti-hyperglycémisants, par diminution des glycémies basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie. La metformine peut agir par trois mécanismes : en diminuant la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse ; en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation périphérique du glucose et l'utilisation au niveau du muscle ; et en retardant l'absorption intestinale du glucose. La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (K_i : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4, une enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines. Cela entraîne une augmentation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline, réduisant ainsi les concentrations de glucose dans le sang à jeun et postprandiales.

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2). La dapagliflozine bloque la réabsorption du glucose filtré à partir du segment S1 du tubule rénal, diminuant efficacement la glycémie de manière dépendante du glucose et indépendante de l'insuline. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose avec l'inhibition du SGLT2 produit une diurèse osmotique et peut entraîner une réduction de la PA systolique.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association à doses fixes de metformine/saxagliptine/dapagliflozine ont été évaluées dans cinq études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* comparateur actif/placebo chez des patients adultes atteints de diabète de type 2. Deux études d'ajout de traitement, dans lesquelles il a été ajouté soit la dapagliflozine à la saxagliptine plus metformine, soit la saxagliptine à la dapagliflozine plus metformine, ont été conduites sur une période de 24 semaines, suivie d'une période d'extension du traitement de 28 semaines. Dans une étude conduite pendant 24 semaines, la saxagliptine et la dapagliflozine associées à la metformine ont été comparées à la saxagliptine ou la dapagliflozine plus metformine. Dans l'une des deux études additionnelles, le traitement concomitant par dapagliflozine et saxagliptine a été comparé au glimépiride chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine. L'autre étude a comparé le traitement par saxagliptine et dapagliflozine à l'insuline glargine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine, avec ou sans sulfamide.

Contrôle glycémique

Ajout de la dapagliflozine chez des patients contrôlés de manière inadéquate sous saxagliptine plus metformine

Une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, comportant une phase d'extension de 28 semaines a comparé l'ajout séquentiel de 10 mg de dapagliflozine à 5 mg de saxagliptine et à la metformine *versus* l'ajout d'un placebo à 5 mg de saxagliptine (inhibiteur de la

DPP-4) et à la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat ($HbA1c \geq 7\%$ et $\leq 10,5\%$). Trois cent vingt (320) patients ont été randomisés en proportions égales dans le groupe de traitement par la dapagliflozine ajoutée à la saxagliptine plus metformine ou dans le groupe de traitement par placebo plus saxagliptine plus metformine. Les groupes de traitement étaient proportionnellement bien équilibrés concernant les données démographiques, les caractéristiques des patients, les caractéristiques de la maladie et les antécédents médicaux. L'âge moyen était de 55,1 ans et 54,4 % des patients étaient des femmes. L'ancienneté moyenne du DT2 à l'entrée dans l'étude était de 7,6 ans et le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,2 %. Tous les patients étaient sous dose stable de metformine (1500 mg ou plus par jour) depuis au moins 8 semaines lors de la visite de sélection. 101 patients recevaient une dose maximale d'inhibiteur de la DPP-4 depuis au moins 8 semaines lors de la visite de sélection puis sont passés à la saxagliptine 5 mg pendant 8 semaines avant le début de l'étude. Les 219 patients restants ont commencé à prendre 5 mg de saxagliptine 16 semaines avant le début de l'étude.

Le groupe avec ajout séquentiel de la dapagliflozine à la saxagliptine et à la metformine a obtenu des réductions statistiquement significatives (valeur de $p < 0,0001$) plus importantes de l'HbA1c *versus* le groupe avec ajout séquentiel du placebo à la saxagliptine plus metformine à 24 semaines (voir Tableau 2). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52. Les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c pour le groupe dapagliflozine et saxagliptine plus metformine et le groupe placebo et saxagliptine plus metformine étaient respectivement de -0,74 % (IC 95 % : -0,90 ; -0,57) et 0,07 % (IC 95 % : -0,13 ; 0,27). La différence au niveau de la variation moyenne ajustée à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale entre les groupes de traitement était de -0,81 % (IC 95 % : -1,06 ; -0,55).

Ajout de la saxagliptine chez des patients contrôlés de manière inadéquate sous dapagliflozine plus metformine

Une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat ($HbA1c \geq 7\%$ et $\leq 10,5\%$) sous metformine et dapagliflozine seules, a comparé l'ajout séquentiel de 5 mg de saxagliptine à 10 mg de dapagliflozine et à la metformine *versus* l'ajout d'un placebo à 10 mg de dapagliflozine et à la metformine. Cent cinquante-trois (153) patients ont été randomisés dans le groupe de traitement par la saxagliptine ajoutée à la dapagliflozine plus metformine, et 162 patients ont été randomisés dans le groupe de traitement par le placebo ajouté à la dapagliflozine plus metformine. Les groupes de traitement étaient proportionnellement bien équilibrés concernant les données démographiques, les caractéristiques des patients, les caractéristiques de la maladie et les antécédents médicaux. L'âge moyen était de 54,6 ans et 52,7 % des patients étaient des femmes. L'ancienneté moyenne du DT2 à l'entrée dans l'étude était de 7,7 ans et le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 7,9 %. Les patients étaient sous dose stable de metformine (1500 mg ou plus par jour) depuis au moins 8 semaines lors de la visite de sélection puis ils ont été traités par metformine et dapagliflozine 10 mg pendant 10 semaines avant le début de l'étude.

Le groupe avec ajout séquentiel de la saxagliptine 5 mg à la dapagliflozine 10 mg et à la metformine a obtenu des réductions statistiquement significatives (valeur de $p < 0,0001$) plus importantes de l'HbA1c *versus* le groupe avec ajout séquentiel du placebo à la dapagliflozine plus metformine à 24 semaines (voir Tableau 2). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52. À la semaine 52, les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c dans le groupe saxagliptine et dapagliflozine plus metformine et le groupe placebo et dapagliflozine plus metformine étaient respectivement de -0,38 % (IC 95 % : -0,53 ; -0,22) et 0,05 % (IC 95 % : -0,11 ; 0,20). La différence au niveau de la variation moyenne ajustée à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale entre les groupes de traitement était de -0,42 % (IC 95 % : -0,64 ; -0,20).

Tableau 2. Variation de l'HbA1c à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale en excluant les données après l'administration d'un traitement de secours chez les patients randomisés – études MB102129 et CV181168

Paramètre d'efficacité	Études cliniques avec ajout séquentiel			
	Étude MB102129		Étude CV181168	
	Dapagliflozine 10 mg ajoutée à la saxagliptine 5 mg + metformine (N = 160) [†]	Placebo + saxagliptine 5 mg + metformine (N = 160) [†]	Saxagliptine 5 mg ajoutée à la dapagliflozine 10 mg + metformine (N = 153) [†]	Placebo + dapagliflozine 10 mg + metformine (N = 162) [†]
HbA1c (%) à la semaine 24*				
Valeur initiale (moyenne)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée [‡]) (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)
Différence d'effet sur l'HbA1c Moyenne ajustée (IC 95 %)	-0,72 (-0,91 ; -0,53)		-0,35 (-0,52 ; -0,18)	
Valeur de p	<0,0001		<0,0001	

* LRM = Analyse de mesures répétées en longitudinale (en utilisant les valeurs avant le traitement de secours).

[†] N est le nombre de patients randomisés et traités avec une mesure initiale et au moins 1 mesure d'efficacité post-inclusion.

[‡] Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c <7 % dans les études MB102129 et CV181168

La proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c <7,0 % à la semaine 24 dans l'étude sur l'ajout de la dapagliflozine 10 mg à la saxagliptine 5 mg plus metformine était plus importante dans le groupe dapagliflozine 10 mg et saxagliptine 5 mg plus metformine (38,0 % ; IC 95 % [30,9 ; 45,1]) que dans le groupe placebo plus saxagliptine 5 mg plus metformine (12,4 % ; IC 95 % [7,0 ; 17,9]). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52. Le pourcentage ajusté de patients avec un taux d'HbA1c <7,0 % à la semaine 52 était de 29,4 % dans le groupe dapagliflozine et saxagliptine plus metformine et de 12,6 % dans le groupe placebo et saxagliptine plus metformine. La différence au niveau du pourcentage ajusté à la semaine 52 entre les groupes de traitement était de 16,8 %.

La proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c <7 % à la semaine 24 dans l'étude sur l'ajout de la saxagliptine 5 mg à la dapagliflozine 10 mg plus metformine était plus importante dans le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine (35,3 % ; IC 95 % [28,2 ; 42,2]) que dans le groupe placebo plus dapagliflozine 10 mg plus metformine (23,1 % ; IC 95 % [16,9 ; 29,3]). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52. Le pourcentage ajusté de patients avec un taux d'HbA1c <7,0 % à la semaine 52 était de 29,3 % dans le groupe saxagliptine et dapagliflozine plus metformine et de 13,1 % dans le groupe placebo et dapagliflozine plus metformine. La différence au niveau du pourcentage ajusté à la semaine 52 entre les groupes de traitement était de 16,2 %.

Traitement concomitant par saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg chez des patients contrôlés de manière inadéquate sous metformine

Au total, 534 patients adultes atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat sous metformine seule ($HbA1c \geq 8\%$ et $\leq 12\%$) ont participé à cette étude de supériorité de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, afin de comparer l'association de saxagliptine 5 mg et de dapagliflozine 10 mg ajoutée de façon concomitante à la metformine, *versus* la saxagliptine 5 mg (inhibiteur de la DPP-4) ou la dapagliflozine 10 mg (inhibiteur du SGLT2) ajoutée à la metformine. Les groupes de traitement étaient proportionnellement bien équilibrés concernant les données démographiques, les caractéristiques des patients, les caractéristiques de la maladie et les antécédents médicaux. L'âge moyen était de 53,8 ans et 49,8 % des patients étaient des femmes. L'ancienneté moyenne du DT2 à l'entrée dans l'étude était de 7,6 ans, le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,94 % et les patients étaient sous dose stable de metformine (1500 mg ou plus par jour) depuis au moins 8 semaines lors de la visite de sélection. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement en double aveugle pour recevoir la saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg ajoutées à la metformine, la saxagliptine 5 mg et un placebo ajouté à la metformine, ou la dapagliflozine 10 mg et un placebo ajoutés à la metformine.

Le groupe saxagliptine et dapagliflozine a obtenu des réductions significativement plus importantes de l'HbA1c *versus* le groupe saxagliptine ou le groupe dapagliflozine à 24 semaines (voir Tableau 3).

Tableau 3. HbA1c à la semaine 24 dans l'étude contrôlée *versus* comparateur actif comparant l'association de saxagliptine 5 mg et de dapagliflozine 10 mg ajoutée de façon concomitante à la metformine *versus* la saxagliptine 5 mg ou la dapagliflozine 10 mg ajoutée à la metformine

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N = 179 [†]	Saxagliptine 5 mg + metformine N = 176 [†]	Dapagliflozine 10 mg + metformine N = 179 [†]
HbA1c (%) à la semaine 24*			
Valeur initiale (moyenne)	8,93	9,03	8,87
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée [‡]) (Intervalle de confiance [IC] à 95 %)	-1,47 (-1,62 ; -1,31)	-0,88 (-1,03 ; -0,72)	-1,20 (-1,35 ; -1,04)
Différence par rapport à la saxagliptine + metformine (moyenne ajustée [‡]) (IC 95 %)	-0,59 [§] (-0,81 ; -0,37)	-	-
Différence par rapport à la dapagliflozine + metformine (moyenne ajustée [‡]) (IC 95 %)	-0,27 [¶] (-0,48 ; -0,05)	-	-

* LRM = Analyse de mesures répétées en longitudinale en utilisant les valeurs avant le traitement de secours.

[†] Patients randomisés et traités.

[‡] Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

[§] Valeur de $p < 0,0001$.

[¶] Valeur de $p = 0,0166$.

La majorité des patients de cette étude avaient une valeur initiale de l'HbA1c $> 8\%$ (voir Tableau 4). L'association de saxagliptine 5 mg et de dapagliflozine 10 mg ajoutée à la metformine a systématiquement entraîné des réductions de l'HbA1c plus importantes, quelle que soit la valeur

initiale de l'HbA1c, *versus* la saxagliptine 5 mg ou la dapagliflozine 10 mg seules ajoutées à la metformine. Dans une analyse séparée en sous-groupes prédéfinis, les réductions moyennes de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale étaient généralement plus importantes chez les patients avec des valeurs initiales de l'HbA1c plus élevées.

Tableau 4. Analyse en sous-groupes de l'HbA1c à la semaine 24 en fonction de la valeur initiale de l'HbA1c chez les patients randomisés

Traitements	Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale en fonction de la valeur initiale de l'HbA1c		
	<8,0 %	≥8 % à <9,0 %	≥9,0 %
Saxagliptine + dapagliflozine + metformine Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale (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)
Saxagliptine + metformine Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale (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)
Dapagliflozine + metformine Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale (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 = nombre de patients sans valeur initiale manquante et avec une valeur à la semaine 24.

Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c <7 %

41,4 % (IC 95 % [34,5 ; 48,2]) des patients du groupe traité par l'association saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg ont atteint des taux d'HbA1c inférieurs à 7 % *versus* 18,3 % (IC 95 % [13,0 ; 23,5]) des patients du groupe saxagliptine 5 mg et 22,2 % (IC 95 % [16,1 ; 28,3]) des patients du groupe dapagliflozine 10 mg à la semaine 24.

Traitement concomitant par saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg versus glimépiride chez des patients contrôlés de manière inadéquate sous metformine

Une étude de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, en groupes parallèles, comportant une extension en aveugle de 104 semaines a comparé l'administration une fois par jour d'un traitement par saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine *versus* l'administration de glimépiride (un sulfamide hypoglycémiant) avec augmentation posologique progressive de 1 à 6 mg plus placebo et metformine chez des patients atteints de DT2 avec un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c ≥7,5 % et ≤10,5 %) sous metformine seule. Les patients sous glimépiride/placebo ont vu leur dose augmenter progressivement à partir de 1 mg par jour sur 12 semaines jusqu'à atteindre un effet glycémique optimal (GAJ <6,1 mmol/L) ou la dose maximale tolérable. Par la suite, la dose de glimépiride/placebo est restée constante, à l'exception d'une réduction progressive pour prévenir une hypoglycémie.

A la semaine 52, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c pour le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine (N=218) était de -1,35% comparé à -0,98% pour le groupe glimépiride plus metformine (N=212) (différence de -0,37%, IC 95% [-0,57 ; -0,18], p<0,001).

Traitement concomitant par saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg versus insuline glargine chez des patients contrôlés de manière inadéquate sous metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant

Une étude de 24 semaines, randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* comparateur actif, en groupes parallèles, comportant une extension de 28 semaines a comparé l'administration par voie orale une fois par jour d'un traitement par saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant *versus* l'administration sous-cutanée d'insuline glargine titrée plus metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant chez des patients atteints de DT2 avec un contrôle glycémique inadéquat ($HbA1c \geq 8,0\%$ et $\leq 12,0\%$).

A la semaine 24, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l' $HbA1c$ pour le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine, avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (N=319) était de -1,67%, elle était non inférieure à la modification de -1,54% pour le groupe insuline glargine plus metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (N=312) (différence de -0,13%, IC 95% [-0,30 ; 0,03]).

Poids corporel

Le traitement en association par saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg *versus* glimépiride chez des patients atteints de DT2 avec un contrôle glycémique inadéquat sous metformine seule a entraîné une différence significative au niveau de la variation du poids corporel moyen à la semaine 52. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de -3,11 kg (IC 95 % [-3,65 ; -2,57]) pour le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine, et de 0,95 kg (IC 95 % [0,38 ; 1,51]) pour le groupe glimépiride plus metformine. La différence au niveau du poids corporel moyen entre les groupes de traitement était de -4,06 kg (IC 95 % [-4,84 ; -3,28] $p < 0,001$) à la semaine 52.

Le groupe traité par l'association de saxagliptine 5 mg et de dapagliflozine 10 mg plus metformine, avec ou sans sulfamide hypoglycémiant, par rapport au traitement par insuline glargine et metformine, avec ou sans SU, a entraîné une différence significative au niveau de la variation du poids corporel à la semaine 24. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de -1,50 kg (IC 95 % [-1,89 ; -1,11]) pour le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine, *versus* 2,14 kg (IC 95 % [1,75 ; 2,54]) dans le groupe insuline glargine plus metformine. La différence au niveau du poids corporel moyen entre les groupes de traitement était de -3,64 kg (IC 95 % [-4,20 ; -3,09] $p < 0,001$).

Dans l'étude sur l'ajout concomitant de saxagliptine et de dapagliflozine, la variation moyenne ajustée du poids corporel à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (en excluant les données après l'administration d'un traitement de secours) était de -2,05 kg (IC 95 % [-2,52 ; -1,58]) dans le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine et de -2,39 kg (IC 95 % [-2,87 ; -1,91]) dans le groupe dapagliflozine 10 mg plus metformine, mais il n'y a eu aucune variation (0,00 kg) dans le groupe saxagliptine 5 mg plus metformine (IC 95 % [-0,48 ; 0,49]).

Pression artérielle

Dans les études MB102129 et CV181168, le traitement par Qtrilmet a entraîné une variation de la pression artérielle systolique de -1,3 à -2,2 mmHg et de la pression artérielle diastolique de -0,5 à -1,2 mmHg par rapport aux valeurs initiales, en raison d'un léger effet diurétique de Qtrilmet. Les effets modestes de diminution de la PA ont été cohérents dans le temps et des nombres similaires de patients avaient une PA systolique < 130 mmHg ou une PA diastolique < 80 mmHg à la semaine 24 dans tous les groupes de traitement.

Dans l'étude comparant le traitement concomitant par saxagliptine et dapagliflozine *versus* le glimépiride chez des patients avec un contrôle glycémique inadéquat sous metformine seule, la diminution de la pression artérielle systolique à la semaine 52 dans le groupe saxagliptine 5 mg et dapagliflozine 10 mg plus metformine (-2,6 mmHg ; IC 95 % [-4,4 ; -0,8]) était plus importante que dans le groupe glimépiride plus metformine (1,0 mmHg ; IC 95 % [-0,9 ; 2,9]). La différence au niveau de la PAS moyenne entre les groupes de traitement était de -3,6 mmHg (IC 95 % [-6,3 ; -1,0] $p = 0,007$).

Sécurité cardiovasculaire

Dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, des événements cardiovasculaires (CV) évalués et confirmés comme événements CV ont été rapportés au total chez 1,0 % des patients du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, chez 0,6 % des patients du groupe saxagliptine plus metformine et chez 0,9 % des patients du groupe dapagliflozine plus metformine.

Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 patients-années) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 patients-années) ($p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline (40,1 événements pour 1000 patients-années) ($p = 0,0034$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine : 7,5 événements pour 1000 patients-années, régime seul : 12,7 événements pour 1000 patients-années ($p = 0,017$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine : 13,5 événements pour 1000 patients-années, par rapport au régime seul : 20,6 événements pour 1000 patients-années ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline : 18,9 événements pour 1000 patients-années ($p = 0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine : 11 événements pour 1000 patients-années, régime seul : 18 événements pour 1000 patients-années ($p = 0,01$).

Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction)

SAVOR était une étude de morbi-mortalité CV portant sur 16 492 patients présentant un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % et < 12 % (12 959 présentant une maladie CV établie ; 3 533 présentant uniquement de multiples facteurs de risque), randomisés pour recevoir la saxagliptine ($n = 8\,280$) ou un placebo ($n = 8\,212$) en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude comprenait des patients âgés de ≥ 65 ans ($n = 8\,561$) et ≥ 75 ans ($n = 2\,330$), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale ($n = 13\,916$) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée ($n = 2\,240$) ou sévère ($n = 336$).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) était un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (*major adverse CV events*, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : décès CV, infarctus du myocarde (IM) non fatal ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de 2 ans, l'étude a atteint son critère de sécurité d'emploi principal, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Aucun bénéfice n'a été observé sur les MACE ou sur la mortalité toute cause.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe saxagliptine (3,5 %) que dans le groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo [HR = 1,27 ; IC 95 % 1,07 ; 1,51] ; $p = 0,007$]. Aucun facteur cliniquement pertinent prédictif d'une augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les patients à plus haut risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu

d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux ou secondaires ou la mortalité toute cause entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Un autre critère secondaire, la mortalité toute cause, est survenu à une fréquence de 5,1 % dans le groupe saxagliptine et de 4,6 % dans le groupe placebo. Les décès CV étaient équilibrés entre les groupes de traitement. Il y avait un déséquilibre numérique pour les décès non CV, avec plus d'événements sous saxagliptine (1,8 %) que sous placebo (1,4 %) [HR = 1,27 ; (IC 95 % 1,00 ; 1,62) ; $p = 0,051$].

Dapagliflozine

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires dans le programme de développement clinique a été réalisée. Dans le programme de développement clinique, 34,4 % des patients présentaient des antécédents de maladies cardiovasculaires (à l'exclusion de l'hypertension) en début d'étude et 67,9 % avaient une hypertension. Le *hazard ratio* entre la dapagliflozine et le comparateur était de 0,79 (IC 95 % : 0,58 ; 1,07), indiquant que dans cette analyse la dapagliflozine n'est pas associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Les décès cardiovasculaires, IM et AVC ont été observés avec un *hazard ratio* de 0,77 (IC 95 % : 0,54 ; 1,10).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Qtrilmet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La bioéquivalence a été confirmée entre les comprimés de Qtrilmet et les composants individuels (metformine à libération modifiée, saxagliptine et dapagliflozine) chez des sujets sains non à jeun.

Absorption

Metformine : Après administration d'une dose orale de metformine en comprimé à libération prolongée, la C_{max} est atteinte avec une valeur médiane de 7 heures et un intervalle de 4 à 8 heures. L'ampleur de l'absorption de la metformine (mesurée par l'ASC) pour le comprimé à libération prolongée a augmenté d'environ 50 % lors d'une administration avec un repas. La prise de nourriture n'a pas eu d'effet sur les valeurs de C_{max} et T_{max} de la metformine.

Saxagliptine : La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (T_{max}). Les valeurs de C_{max} et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyennes pour la saxagliptine et son principal métabolite étaient de 78 ng·h/mL et de 214 ng·h/mL, respectivement. Les valeurs de C_{max} plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/mL et 47 ng/mL, respectivement. Les coefficients de variation intra-sujets pour la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine étaient inférieurs à 12 %.

Dapagliflozine : La dapagliflozine a été rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de dapagliflozine étaient généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs C_{max} et ASC_{τ} à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine étaient respectivement de 158 ng/mL et 628 ng/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. La nourriture a des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la

dapagliflozine chez les sujets sains. L'administration avec un repas à forte teneur en graisses réduit la valeur $C_{\max}$ de la dapagliflozine jusqu'à 50 % et prolonge la valeur $T_{\max}$ d'environ 1 heure, sans toutefois modifier l'ASC par rapport à une prise à jeun. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

Distribution

Metformine : La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen était compris entre 63 et 276 L.

Saxagliptine : *In vitro*, la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans différentes maladies (par exemple insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine. Le volume de distribution de la saxagliptine était de 205 L.

Dapagliflozine : La dapagliflozine est liée à environ 91 % aux protéines. La liaison protéique n'a pas été modifiée dans différentes maladies (par exemple insuffisance rénale ou hépatique). Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre était de 118 L.

Biotransformation

Metformine : La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Saxagliptine : La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite actif de la saxagliptine, la 5-OH-saxagliptine, est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont ni inhibé les CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4, ni induit les CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4.

Dapagliflozine : La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiant. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'Homme.

Au cours d'études *in vitro*, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par ces enzymes.

Élimination

Metformine : La clairance rénale de la metformine est >400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

Saxagliptine : Les valeurs moyennes de demi-vie terminale plasmatique ($t_{1/2}$) de la saxagliptine et de son principal métabolite sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de $t_{1/2}$ pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique était de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée

au ^{14}C , 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son métabolite actif et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 mL/min) était supérieure au débit de filtration glomérulaire estimé moyen (~120 mL/min), indiquant une certaine excrétion rénale active.

Dapagliflozine : La demi-vie terminale plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) de la dapagliflozine était de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de la dapagliflozine administrée par voie intraveineuse était de 207 mL/min. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée.

Linéarité

Metformine : A l'état d'équilibre, l'ASC et la C_{max} sont inférieures au dosage proportionnel attendu pour la metformine à libération prolongée compris entre 500 à 2 000 mg administrée une fois par jour.

Saxagliptine : La C_{max} et l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son principal métabolite lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son principal métabolite, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

Dapagliflozine : L'exposition à la dapagliflozine augmentait proportionnellement à la dose allant de 0,1 à 500 mg. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié sa pharmacocinétique dans le temps.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Metformine : Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont rares et aucune estimation fiable n'a pu être faite concernant l'exposition systémique à la metformine dans ce sous-groupe par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. Chez les patients souffrant d'une réduction de la fonction rénale, la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale est diminuée, entraînant une hausse du taux de metformine dans le plasma (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Saxagliptine : Après l'administration d'une dose unique de saxagliptine chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ou d'IRT) classés sur la base de la clairance de la créatinine, les valeurs moyennes de l'ASC de la saxagliptine étaient respectivement 1,2 et jusqu'à 2,1 et 4,5 fois plus élevées que les valeurs de l'ASC chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les valeurs de l'ASC de la 5-OH-saxagliptine ont également augmenté. Le degré de l'insuffisance rénale n'a pas modifié la C_{max} de la saxagliptine ni de son principal métabolite.

Dapagliflozine : À l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de dapagliflozine pendant 7 jours), les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique de l'iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

Chlorhydrate de metformine : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été conduite avec la metformine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Saxagliptine : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A), modérée (classe Child-Pugh B) ou sévère (classe Child-Pugh C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 (métabolite de la saxagliptine) étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % plus faibles que celles observées chez les sujets sains.

Dapagliflozine : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes Child-Pugh A et B), les valeurs $C_{\max}$ et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 % à celles des témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs $C_{\max}$ et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 40 % et 67 % à celles des témoins sains.

Sujets âgés

Chlorhydrate de metformine : Les données limitées issues des études contrôlées de pharmacocinétique conduites sur la metformine chez des sujets sains âgés suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée, la demi-vie est prolongée et la $C_{\max}$ est augmentée par rapport aux sujets sains jeunes. D'après ces données, il semble que la modification de la pharmacocinétique de la metformine avec l'âge soit principalement due à la modification de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Saxagliptine : Les patients âgés (65-80 ans) avaient une ASC d'environ 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18-40 ans). Cela n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Dapagliflozine : Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.

Sexe

Chlorhydrate de metformine : Les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'ont pas différé de manière significative entre les sujets normaux et les patients diabétiques de type 2 lors d'une analyse en fonction du sexe (hommes = 19, femmes = 16). De même, dans les études cliniques contrôlées conduites chez des patients atteints de diabète de type 2, l'effet anti-hyperglycémiant de la metformine était comparable entre les hommes et les femmes.

Saxagliptine : Les femmes ont présenté des valeurs de l'exposition systémique à la saxagliptine supérieures de 25 % environ. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la pharmacocinétique de la saxagliptine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Dapagliflozine : L'ASC_{ee} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes a été estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

Origine ethnique

Chlorhydrate de metformine : Aucune étude n'a été conduite sur les paramètres pharmacocinétiques de la metformine en fonction de l'origine ethnique.

Saxagliptine : L'origine ethnique n'a pas été identifiée comme étant une covariable statistiquement significative pour la clairance apparente de la saxagliptine et de son métabolite.

Dapagliflozine : Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients blancs, noirs ou asiatiques en matière d'exposition systémique.

Poids corporel

Saxagliptine : Le poids corporel a eu un impact faible et non cliniquement significatif sur l'exposition à la saxagliptine. Les femmes ont présenté des valeurs de l'exposition systémique à la saxagliptine supérieures de 25 % environ, mais cette différence est considérée comme non cliniquement pertinente.

Dapagliflozine : L'exposition à la dapagliflozine était diminuée par la prise de poids. En conséquence, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition plus ou moins augmentée et les patients avec un poids élevé peuvent avoir une exposition plus ou moins diminuée. Toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité ou carcinogénicité menées avec la metformine, la saxagliptine ou la dapagliflozine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Saxagliptine : Chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez). La dose associée à l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions correspond respectivement à 1 et 2 fois l'exposition humaine à la saxagliptine et à son principal métabolite, à la dose recommandée chez l'Homme (RHD) de 5 mg/jour. La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, et il n'a pas été observé de lésions cutanées chez l'Homme.

Des cas liés à l'immunité d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été rapportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la RHD.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une NOEL correspondant respectivement à 4 et 2 fois l'exposition humaine à la saxagliptine et à son principal métabolite, à la RHD. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

Aucune étude non clinique n'a été conduite avec l'association metformine/saxagliptine/dapagliflozine.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Metformine : Les études chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

Saxagliptine : Des effets sur la fertilité ont été observés avec la saxagliptine chez des rats mâles et femelles à fortes doses, produisant des signes apparents de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. À des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle), avec une NOEL correspondant respectivement à 303 et 30 fois l'exposition humaine à la saxagliptine et à son principal métabolite, à la RHD. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (NOEL correspondant respectivement à 158 et 224 fois l'exposition humaine à la saxagliptine et à son principal métabolite, à la RHD). Lors d'une étude de développement pré et postnatal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques pour la mère, avec une NOEL correspondant respectivement à 488 et 45 fois l'exposition humaine à la saxagliptine et à son principal

métabolite, à la RHD. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

Dapagliflozine : L'administration directe de dapagliflozine à de jeunes rats en période de sevrage et l'exposition indirecte en fin de gestation (période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en matière de maturation rénale humaine) et pendant l'allaitement sont chacune associées à une incidence et/ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes et tubulaires chez la descendance.

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires (avec une augmentation dose-dépendante du poids des reins et une hypertrophie macroscopique des reins) ont été rapportées à tous les niveaux de dose ; l'exposition des petits à la plus faible dose testée correspondait à ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

Des rates ont été traitées par la dapagliflozine à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21, de sorte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient respectivement 1 415 et 137 fois supérieures aux valeurs humaines obtenues à la dose maximale recommandée chez l'Homme [MRHD]). La toxicité additionnelle pour le développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour (l'exposition des petits était ≥ 29 fois supérieure aux valeurs humaines obtenues à la MRHD). La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) concernant la toxicité pour le développement est associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur humaine obtenue à la MRHD.

Lors d'études complémentaires portant sur le développement embryo-fœtal chez les lapins, aucune des doses de dapagliflozine testées n'a induit de toxicité maternelle ou sur le développement ; la plus forte dose testée était associée à une exposition systémique correspondant à 1 191 fois la MRHD. Chez les rats, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryolétale ni tératogène à des expositions jusqu'à 1 441 fois supérieures aux valeurs humaines obtenues à la MRHD.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Carmellose sodique (E466)
Crospovidone (E1202)
Hypromellose (E464)
Lactose
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460i)
Dioxyde de silicium (E551)

Pelliculage

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée
Macrogl (E1521)

Poly(alcool vinylique) (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Macrogol (E1521)
Poly(alcool vinylique) (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette PVC/PCTFE-alu :
Durée de conservation : 2 ans

Plaquette PA/alu/PVC-alu :
Durée de conservation : 30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette PVC/PCTFE/alu :
À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Plaquette PA/alu/PVC/alu :
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/PCTFE/alu
Boîte de 14, 28, 56 et 196 comprimés à libération modifiée en plaquette calendaire.
Boîte de 14, 28, 56, 60 et 196 comprimés à libération modifiée en plaquette.

Plaquette PA/alu/PVC/alu
Boîte de 14, 28, 56, 60 et 196 comprimés à libération modifiée en plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Plaquette PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/001 14 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/002 28 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/003 56 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/004 60 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/005 196 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/006 14 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/007 28 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/008 56 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/009 196 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

Plaquette PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/010 14 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/011 28 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/012 56 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/013 60 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/014 196 comprimés à libération modifiée

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée

Plaquette PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/015 14 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/016 28 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/017 56 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/018 60 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/019 196 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/020 14 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/021 28 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/022 56 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/023 196 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

Plaquette PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/024 14 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/025 28 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/026 56 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/027 60 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/028 196 comprimés à libération modifiée

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 novembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée
chlorhydrate de metformine/saxagliptine/dapagliflozine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 2,5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés à libération modifiée

14 comprimés à libération modifiée
28 comprimés à libération modifiée
56 comprimés à libération modifiée
60 comprimés à libération modifiée
196 comprimés à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Plaquette PVC/PCTFE/alu :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Plaquette PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/001 14 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/002 28 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/003 56 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/004 60 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/005 196 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/006 14 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

EU/1/19/1401/007 28 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

EU/1/19/1401/008 56 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

EU/1/19/1401/009 196 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

Plaquette PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/010 14 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/011 28 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/012 56 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/013 60 comprimés à libération modifiée

EU/1/19/1401/014 196 comprimés à libération modifiée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES CALENDAIRES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée
chlorhydrate de metformine/saxagliptine/dapagliflozine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1000 mg de chlorhydrate de metformine, du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 2,5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés à libération modifiée

14 comprimés à libération modifiée
28 comprimés à libération modifiée
56 comprimés à libération modifiée
60 comprimés à libération modifiée
196 comprimés à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Plaquette PVC/PCTFE/alu :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Plaquette PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/015 14 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/016 28 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/017 56 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/018 60 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/019 196 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/020 14 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/021 28 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/022 56 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)
EU/1/19/1401/023 196 comprimés à libération modifiée (plaquette calendaire)

Plaquette PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/024 14 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/025 28 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/026 56 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/027 60 comprimés à libération modifiée
EU/1/19/1401/028 196 comprimés à libération modifiée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :
SN :
NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES CALENDAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée
chlorhydrate de metformine/saxagliptine/dapagliflozine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Qtrilmet et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Qtrilmet
3. Comment prendre Qtrilmet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Qtrilmet
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Qtrilmet et dans quels cas est-il utilisé

Qtrilmet contient les substances actives metformine, saxagliptine et dapagliflozine. Chacune appartient à un groupe de médicaments appelé « antidiabétiques oraux ». Ce médicament est pris par voie orale pour traiter le diabète et chacune des substances actives agit d'une manière différente pour traiter la maladie.

Ce médicament traite un type de diabète appelé « diabète de type 2 ». Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Cela induit un niveau élevé de sucre (glucose) dans votre sang. Les trois composants de Qtrilmet réduisent la quantité de sucre dans le sang en le faisant passer dans les cellules ou en l'éliminant de votre organisme en passant dans les urines.

Qtrilmet est uniquement utilisé chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Ce médicament est utilisé si votre diabète n'a pas pu être correctement contrôlé avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux, en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique. Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec un autre médicament antidiabétique appelé sulfamide hypoglycémiant.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Qtrilmet

Ne prenez jamais Qtrilmet :

- si vous êtes allergique à la metformine, à la saxagliptine, à la dapagliflozine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réaction allergique grave à certains des autres médicaments qui suivent, utilisés pour contrôler la glycémie :
 - o des « gliptines » (ou inhibiteurs de la DPP-4), comme l'alogliptine, la linagliptine et la sitagliptine ou,

- des « gliflozines » (ou inhibiteurs du SGLT2), comme la canagliflozine et l'empagliflozine ;
- si vous avez un diabète non contrôlé, avec :
 - une hyperglycémie sévère (taux très élevé de glucose dans le sang),
 - des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide,
 - une acidose lactique (voir la rubrique « Risque d'acidose lactique » ci-dessous),
 - une acidocétose, dans laquelle des substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang, ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou une odeur fruitée inhabituelle de votre haleine ;
- si vous avez déjà fait un coma diabétique ;
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale ;
- si vous avez une infection sévère ;
- si votre corps a perdu beaucoup d'eau (déshydratation), par exemple suite à des diarrhées prolongées ou sévères, ou si vous avez vomi plusieurs fois d'affilée (voir « Avertissements et précautions » ci-dessous) ;
- si vous avez récemment eu une crise cardiaque, si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque ou de problèmes graves de circulation sanguine ou si vous avez des difficultés à respirer ;
- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous buvez de grandes quantités d'alcool, que ce soit tous les jours ou uniquement occasionnellement (voir la rubrique « Qtrilmet avec de l'alcool »).

Ne prenez pas Qtrilmet si l'une des situations ci-dessus vous concerne. Si vous avez un doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Qtrilmet.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Qtrilmet et pendant le traitement :

- si vous avez des vomissements, des maux d'estomac (douleurs abdominales), des crampes musculaires, une sensation générale de malaise associée à une grande fatigue, des difficultés à respirer, une diminution de la température corporelle ou du rythme cardiaque. Il peut s'agir des symptômes d'un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé **acidose lactique**, qui peut se produire avec Qtrilmet, en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque d'acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé, de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et avec les maladies dans lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple). **Arrêtez de prendre Qtrilmet et contactez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche immédiatement si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique**, car cette affection constitue une urgence médicale pouvant entraîner un coma ;
- si vous présentez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, une douleur au niveau de l'estomac, une soif intense, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration. Il peut s'agir des symptômes d'un autre effet indésirable rare, mais très grave, mettant parfois en jeu le pronostic vital, appelé **acidocétose diabétique**. Dans cette affection, le taux de substances appelées « corps cétoniques » est augmenté dans vos urines ou votre sang, et ceci peut apparaître dans vos analyses. Le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté par un jeûne prolongé, une consommation excessive d'alcool, une déshydratation, une diminution brutale de la dose d'insuline ou en raison d'une intervention chirurgicale lourde ou d'une maladie grave (ce qui peut augmenter les besoins en insuline du corps). **Arrêtez de prendre Qtrilmet et contactez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche immédiatement si vous présentez les symptômes d'une acidocétose diabétique**, car cette affection constitue une urgence médicale ;
- si vous avez une perte hydrique importante, en raison par exemple de vomissements sévères, d'une diarrhée, d'une fièvre, de nausées (envie de vomir), d'une augmentation de la transpiration

sous l'effet de la chaleur, ou si vous ne pouvez pas manger ou boire. **Arrêtez de prendre Qtrilmet pendant une courte période si vous souffrez d'une affection qui entraîne une déshydratation** et demandez à votre médecin ce qu'il faut faire et quand recommencer à prendre Qtrilmet ;

- si vous avez un « diabète de type 1 » ; Qtrilmet ne doit pas être utilisé pour traiter cette pathologie ;
- si vous avez ou avez eu une maladie au niveau du pancréas ;
- si vous avez une fonction rénale réduite ou des problèmes de foie ;
- si la capacité de votre corps à combattre les infections (immunité) est diminuée, par exemple à cause d'une maladie comme le SIDA ou en raison de médicaments que vous prenez après une greffe d'organe ;
- si vous avez déjà eu une réaction d'hypersensibilité grave (allergie) ou si votre médecin vous a dit que vous en aviez peut-être eu une ;
- si vous avez ou avez eu une maladie cardiaque grave ;
- si vous avez des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque tels que des problèmes de reins. Votre médecin vous indiquera les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque. Les symptômes peuvent inclure, de l'essoufflement, une prise de poids rapide et un gonflement des chevilles ou des pieds (œdème des pieds). Surveillez ces symptômes et appeler immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un d'entre eux.
- si vous avez ou avez eu une pression artérielle basse (hypotension) ;
- si vous avez des taux de sucre très élevés dans votre sang qui pourraient vous déshydrater (perte hydrique excessive). Les signes éventuels de déshydratation sont énumérés au début de la rubrique 4. Prévenez votre médecin avant de commencer à prendre Qtrilmet si vous présentez l'un quelconque de ces signes ;
- si vous avez régulièrement des infections urinaires ou si vous avez une infection grave des voies urinaires, incluant un sepsis urinaire ou une pyélonéphrite, pouvant provoquer de la fièvre, des frissons, une sensation de brûlure lorsque vous urinez, la présence de sang dans les urines et des douleurs dans le dos ou sur les côtés. Vous devez appeler immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un quelconque de ces symptômes ;
- si vous avez des douleurs articulaires sévères ;
- si vous prenez une pioglitazone pour diminuer votre sucre dans le sang, Qtrilmet peut ne pas être recommandé ;
- si vous prenez l'un de ces médicaments suivants : gluco-corticoïdes, bêta-2 agonistes, diurétiques, carbamazépine, dexaméthasone, phénobarbital, phénytoïne et rifampicine car ils peuvent diminuer l'effet de Qtrilmet (voir « Autres médicaments et Qtrilmet ») ;
- si vous avez 75 ans ou plus ;
- si les analyses sanguines montrent que la quantité de globules rouges dans votre sang est trop élevée.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Qtrilmet.

Chirurgie et opérations

Si vous devez subir une intervention chirurgicale lourde, vous devez arrêter de prendre Qtrilmet au moment de l'opération et pendant un certain temps après. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Qtrilmet.

Problèmes au niveau de la peau et des pieds chez les diabétiques

Les atteintes cutanées, comme des plaies ou des ulcérations sont une complication fréquente chez les patients diabétiques. Des éruptions cutanées peuvent se produire à la fois avec la saxagliptine et la dapagliflozine (voir rubrique 4). Suivez les recommandations de votre médecin ou de votre infirmier/ère concernant les soins de la peau. Contactez votre médecin si vous constatez des cloques sur la peau, car cela peut être le signe d'une affection appelée pemphigoïde bulleuse. Votre médecin peut vous demander d'arrêter Qtrilmet.

Il est important de vérifier régulièrement l'état de vos pieds et de suivre les conseils sur le soin des pieds donnés par votre professionnel de la santé.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous développez des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur ou un gonflement au niveau de vos parties génitales ou de la zone qui s'étend de vos parties génitales à votre anus, accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise. Ces symptômes peuvent indiquer la survenue d'une infection rare mais grave ou mettant même en jeu le pronostic vital des patients, appelée « fasciite nécrosante du périnée » ou « gangrène de Fournier », qui détruit le tissu sous-cutané. La gangrène de Fournier doit faire l'objet d'un traitement immédiat.

Fonction rénale

Vous devriez avoir une analyse sanguine pour contrôler le fonctionnement de vos reins avant le début et en cours de traitement par ce médicament. Votre fonction rénale sera contrôlée au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

Tests urinaires

En raison du mode d'action de Qtrilmet, le test de sucre dans vos urines sera positif en étant sous ce médicament.

Enfants et adolescents

Qtrilmet n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas fait l'objet d'études dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Qtrilmet

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, adressez-vous à votre médecin avant de prendre Qtrilmet si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour faire baisser la pression artérielle, notamment des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (tels que l'énalapril ou le ramipril) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (tels que le losartan ou le candésartan) ;
- de l'insuline, des sulfamides hypoglycémisants (tels que le glimépiride) ou la pioglitazone pour faire baisser la glycémie ;
- des médicaments qui augmentent la production d'urine ou diminuent la pression sanguine (diurétiques). Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre Qtrilmet. Les signes éventuels de pertes hydriques excessives sont énumérés au début de la rubrique 4 ;
- des médicaments qui peuvent modifier la quantité de metformine dans votre sang, en particulier si vous avez une fonction rénale réduite (comme le vérapamil, le dolutégravir, le ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole, le crizotinib ou l'olaparib) ;
- Si vous utilisez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :
 - bêta-2 agonistes - utilisés pour traiter l'asthme,
 - la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne, qui sont des médicaments utilisés pour prévenir les convulsions (crises d'épilepsie) ou certains types de douleur chronique,
 - la cimétidine, utilisée pour traiter les problèmes d'estomac,
 - les corticoïdes, comme la dexaméthasone - utilisés pour traiter l'inflammation dans des maladies telles que l'asthme et l'arthrite,
 - le diltiazem, qui est utilisé pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique) et faire baisser la pression artérielle,
 - le kétoconazole en comprimé - utilisé pour traiter le syndrome de Cushing (lorsque le corps produit trop de cortisol),
 - la rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections comme la tuberculose,
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène et le célécoxib (un « inhibiteur de la COX-2 ») - utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin avant de prendre Qtrilmet.

Si vous avez besoin d'une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode dans votre circulation sanguine, par exemple dans le cadre d'une radiographie ou d'un scanner, vous devez cesser de prendre Qtrilmet avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera quand vous devez arrêter et quand reprendre votre traitement avec Qtrilmet.

Qtrilmet avec de l'alcool

Évitez la consommation excessive d'alcool pendant la prise de Qtrilmet car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions » et « Ne prenez jamais Qtrilmet »).

Grossesse et allaitement

Qtrilmet n'est pas recommandé pendant la grossesse et votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Adressez-vous à votre médecin pour connaître le meilleur moyen de contrôler votre glycémie pendant votre grossesse.

Vous ne devez pas utiliser Qtrilmet si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. La metformine passe dans le lait maternel humain en petites quantités. On ne sait pas si la saxagliptine et la dapagliflozine passent dans le lait maternel. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous envisagez d'allaiter ou si vous allaitez votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Qtrilmet ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Cependant, si vous avez des étourdissements en prenant Qtrilmet, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outil ou de machine. De plus, il peut être dangereux de conduire ou d'utiliser des machines si votre taux de sucre dans le sang est trop bas (hypoglycémie), cela peut provoquer des tremblements, des sueurs, un rythme cardiaque rapide, des troubles de la vision, maux de tête et confusion.

Qtrilmet contient du lactose

Qtrilmet contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Qtrilmet

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Quelle dose prendre ?

Votre médecin vous prescrira une dose appropriée de Qtrilmet en fonction de votre glycémie et des médicaments contre le diabète que vous preniez avant. La dose recommandée est de deux comprimés une fois par jour.

La dose quotidienne maximale recommandée de Qtrilmet est de 2000 mg de metformine, 5 mg de saxagliptine et 10 mg de dapagliflozine.

Passage à Qtrilmet

Si vous prenez déjà séparément des comprimés de metformine, de saxagliptine, de dapagliflozine ou une association de saxagliptine et de dapagliflozine avec de la metformine, votre médecin pourra vous demander de passer à ce médicament afin que vous n'ayez besoin de prendre qu'un seul comprimé.

Afin d'éviter tout surdosage, ne continuez pas à prendre des comprimés individuels de ces médicaments en même temps que Qtrilmet.

Comment prendre le médicament ?

- Avalez les comprimés entiers avec un demi-verre d'eau.
- Prenez vos comprimés avec un repas. Cela permettra de réduire le risque d'effets indésirables au niveau de l'estomac.
- Prenez les comprimés environ à la même heure chaque jour.

Vous pouvez voir des restes de la pellicule du comprimé dans vos selles. C'est normal et c'est ce qui reste du comprimé après que tout le médicament a été libéré.

Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments pour faire baisser la quantité de sucre dans votre sang. N'oubliez pas de prendre les autres médicaments prescrits par votre médecin. Vous aurez ainsi de meilleures chances de voir votre état de santé s'améliorer.

Régime alimentaire et exercice physique

Pour contrôler votre diabète, vous devez suivre un régime alimentaire et faire de l'exercice physique, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de suivre les conseils de votre médecin à ce sujet. En particulier, si vous suivez un régime hypocalorique dû au diabète, vous devez le poursuivre pendant le traitement par Qtrilmet.

Si vous avez pris plus de Qtrilmet que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés de Qtrilmet que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Emmenez la boîte de médicaments avec vous. Un surdosage important peut conduire à une acidocétose lactique (voir rubriques 2 et 4).

Si vous oubliez de prendre Qtrilmet

Marche à suivre en cas d'oubli de prise de Qtrilmet à l'heure habituelle :

- Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre dose quotidienne, prenez une dose de Qtrilmet dès que vous constatez l'oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre dose quotidienne, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Qtrilmet pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Qtrilmet

N'interrompez pas le traitement par Qtrilmet sans en avoir parlé au préalable à votre médecin. Votre glycémie pourrait augmenter si vous ne prenez pas votre médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains symptômes nécessitent de consulter immédiatement un médecin :

Arrêtez de prendre Qtrilmet et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Une réaction allergique (d'hypersensibilité) grave**, observée rarement (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)
Les symptômes d'une réaction allergique grave sont les suivants :

- éruption cutanée
- plaques rouges en relief sur la peau (urticaire)
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler.

Votre médecin pourra vous prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et changer votre médicament pour le diabète.

- **Une acidose lactique**, observée très rarement (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
Qtrilmet peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique ».

Les symptômes d'une acidose lactique sont les suivants :

- vomissements
- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et un rythme cardiaque plus lent

Si ces symptômes apparaissent, vous devez **arrêter de prendre Qtrilmet et contacter un médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus proche immédiatement**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

- **Une pancréatite**, observée peu fréquemment (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
Les signes d'une pancréatite sont les suivants :
 - douleur abdominale (au niveau de l'estomac) sévère et persistante, pouvant irradier au niveau du dos,
 - nausées et vomissements.

- **Une déshydratation (pertes hydriques excessives)**, observée peu fréquemment (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
Les signes d'une déshydratation sont les suivants :
 - bouche très sèche ou collante, sensation de soif intense
 - très grande fatigue ou somnolence
 - difficulté ou impossibilité d'uriner
 - rythme cardiaque rapide.

- **Une infection urinaire**, observée fréquemment (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
Les signes d'une infection urinaire sévère sont les suivants :
 - fièvre, frissons,
 - sensation de brûlure à la miction (lorsque vous urinez)
 - modification de la fréquence des mictions, comprenant un besoin urgent d'uriner plus fréquent,
 - urines d'aspect trouble ou odorantes,
 - douleurs au niveau du dos ou des côtes.

- **Une acidocétose diabétique**, observée rarement (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)
Les signes d'une acidocétose diabétique sont les suivants (voir également la rubrique 2 « Avertissements et précautions ») :
 - augmentation du taux de « corps cétoniques » observé dans vos urines ou dans votre analyse sanguine
 - perte rapide de poids
 - nausées ou vomissements
 - douleur au niveau de l'estomac
 - soif intense
 - respiration rapide et profonde
 - confusion
 - somnolence ou fatigue inhabituelle

- haleine sucrée, goût sucré ou métallique dans la bouche ou modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration.

Ces signes peuvent se produire quel que soit votre taux de sucre dans le sang. Votre médecin pourra décider d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Qtrilmet.

Arrêtez de prendre Qtrilmet et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves ci-dessus.

Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- Une fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier, une grave infection des tissus mous des parties génitales ou de la zone qui s'étend des parties génitales à l'anus, observée très rarement (voir rubrique 2 « Problèmes au niveau de la peau et des pieds chez les diabétiques »).

Contactez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- **Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)**, observé très fréquemment (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) en cas d'utilisation avec d'autres médicaments antidiabétiques qui provoquent une hypoglycémie.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants :

- tremblements, transpiration, très grande anxiété, rythme cardiaque rapide,
- sensation de faim, maux de tête, modification de la vision,
- changement d'humeur ou sentiment de confusion.

Votre médecin vous indiquera comment traiter l'hypoglycémie et comment réagir si vous ressentez l'un des signes mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables associés à la prise de Qtrilmet :

Très fréquents

- nausées, vomissements
- diarrhée ou maux d'estomac
- perte d'appétit
- infection des voies respiratoires supérieures, notamment :
 - infection au niveau de la partie supérieure du thorax ou des poumons,
 - infection des sinus avec sensation de douleur et de pression au niveau des joues et des yeux (sinusite),
 - inflammation du nez ou de la gorge (rhinopharyngite) (les signes sont notamment un rhume ou un mal de gorge).

Fréquents

- infection génitale (candidose) au niveau du pénis ou du vagin (les signes sont notamment une irritation, des démangeaisons, une odeur ou des sécrétions inhabituelles)
- douleur dorsale
- miction plus importante que d'habitude (plus d'urine) ou besoin plus fréquent d'uriner
- étourdissements
- fatigue
- douleurs articulaires sévères (arthralgie)
- maux d'estomac et indigestion (dyspepsie)
- vomissements, inflammation de l'estomac (gastrite)
- inflammation de l'estomac ou de l'intestin généralement causée par une infection (gastro-entérite)
- maux de tête, douleurs musculaires (myalgie)
- modification des analyses sanguines (modification de la quantité de cholestérol ou de graisses dans le sang, augmentation de la quantité de globules rouges dans le sang ou diminution de la clairance rénale de la créatinine)
- éruption cutanée
- modifications du goût
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique)

Peu fréquents

- soif
- constipation
- réveils nocturnes pour uriner
- sécheresse buccale
- perte de poids
- diminution de la fonction rénale, augmentation de la créatinine ou de l'urée (détectée par analyse de sang)
- éruption cutanée pouvant inclure des nodules, une irritation cutanée ou des démangeaisons
- difficultés à obtenir ou à maintenir une érection (dysfonction érectile)
- infection fongique
- réaction allergique (d'hypersensibilité) légère (éruption cutanée)
- démangeaisons dans la région génitale (prurit génital ou prurit vulvovaginal) ou gêne lorsque vous urinez

Très rares

- réduction des taux sanguins de vitamine B₁₂
- anomalies au niveau des tests de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite)
- rougeurs de la peau (érythème), démangeaisons ou éruptions avec démangeaisons (urticaire)

Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- cloques au niveau de la peau (pemphigoïde bulleuse)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Qtrilmet

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette PVC/PCTFE/alu :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Plaquette PA/alu/PVC/alu :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Qtrilmet

- Les substances actives sont la metformine, la saxagliptine et la dapagliflozine.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée :

- Chaque comprimé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 2,5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée :

- Chaque comprimé contient 1000 mg de chlorhydrate de metformine, du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 2,5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

- Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : carmellose sodique (E466) (voir rubrique 2 « Teneur en sodium »), cellulose microcristalline (E460i), crospovidone (E1202), hypromellose (E464), lactose (voir rubrique 2 « Qtrilmet contient du lactose »), stéarate de magnésium (E470b), dioxyde de silicium (E551).

- Pelliculage :

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée :

Macrogol (E1521), poly(alcool vinylique) (E1203), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés à libération modifiée :

Macrogol (E1521), poly(alcool vinylique) (E1203), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente Qtrilmet et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération modifiée de Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg sont beiges, biconvexes, ovales, de 11 x 21 mm, portant l'inscription « 3005 » sur une face.

Les comprimés à libération modifiée de Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg sont verts, biconvexes, ovales, de 11 x 21 mm, portant l'inscription « 3002 » sur une face.

Les comprimés à libération modifiée de Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg et les comprimés à libération modifiée de Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg sont disponibles en plaquette. Les boîtes contiennent 14, 28, 56 et 196 comprimés à libération modifiée en plaquette calendaire et 14, 28, 56, 60 et 196 comprimés à libération modifiée en plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>