

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa contiene 850 mg di metformina cloridrato, saxagliptin cloridrato equivalente a 2,5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa contiene 1.000 mg di metformina cloridrato, saxagliptin cloridrato equivalente a 2,5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 48 mg di lattosio (sotto forma di anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio modificato (compresa).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Compresa ovale di colore beige, biconvessa, di dimensioni pari a 11 x 21 mm, con 3005 inciso su un lato.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Compresa ovale di colore verde, biconvessa, di dimensioni pari a 11 x 21 mm, con 3002 inciso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Qtrilmet è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2:

- per migliorare il controllo glicemico quando la metformina con o senza sulfanilurea (SU) e sia con saxagliptin o con dapagliflozin non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
- quando già in trattamento con metformina, saxagliptin e dapagliflozin.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ogni compressa contiene una dose fissa di metformina, saxagliptin e dapagliflozin (vedere paragrafo 2). Se non è disponibile una concentrazione adeguata di Qtrilmet, devono essere usati i singoli mono-componenti piuttosto che la combinazione a rilascio modificato.

La dose massima giornaliera raccomandata di Qtrilmet è metformina 2,000 mg/saxagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg.

Per i pazienti non adeguatamente controllati che assumono una combinazione duplice con saxagliptin o dapagliflozin e metformina

I pazienti devono ricevere una dose giornaliera totale di Qtrilmet equivalente a saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg, più la dose giornaliera totale di metformina o la dose terapeutica appropriata più vicina a quella già assunta. La dose deve essere assunta sotto forma di due compresse per via orale, una volta al giorno, alla stessa ora del giorno, a stomaco pieno.

Passaggio da compresse separate di metformina, saxagliptin e dapagliflozin

I pazienti che passano da compresse separate di metformina, saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg a Qtrilmet devono ricevere la stessa dose giornaliera di metformina, saxagliptin e dapagliflozin già assunta o la dose di metformina più vicina a quella terapeuticamente appropriata. La dose deve essere assunta sotto forma di due compresse per via orale, una volta al giorno, alla stessa ora del giorno, a stomaco pieno.

Passaggio da metformina a rilascio immediato a metformina a rilascio modificato

Nei pazienti che passano da metformina a rilascio immediato a metformina a rilascio modificato, la dose di Qtrilmet deve fornire metformina alla dose già assunta o alla dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Dose saltata

Se viene saltata una dose giornaliera e mancano ≥ 12 ore alla dose successiva, la dose deve essere assunta. Se viene saltata una dose giornaliera e mancano < 12 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata e la dose successiva assunta all'orario abituale.

Popolazioni speciali

Anziani

Poiché i pazienti anziani (≥ 65 anni) hanno maggiori probabilità di presentare una funzionalità renale ridotta, questo medicinale deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessario un monitoraggio della funzionalità renale per contribuire alla prevenzione di acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Con questo medicinale deve essere preso in considerazione anche il rischio di deplezione volemica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa della limitata esperienza terapeutica con questo medicinale in pazienti di età pari o superiore a 75 anni, l'inizio della terapia è sconsigliato in questa popolazione.

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio di Qtrilmet in pazienti con compromissione renale lieve, GFR 60-89 mL/min.

La GFR deve essere valutata prima dell'inizio del trattamento con medicinali contenenti metformina e successivamente almeno una volta all'anno. Nei pazienti a maggior rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzionalità renale deve essere valutata più frequentemente, ad es., ogni 3-6 mesi.

Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con GFR <60 mL/min [vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2]). Questo medicinale è controindicato nei pazienti con GFR <30 mL/min (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e <18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La dose di Qtrilmet va assunta per via orale una volta al giorno, alla stessa ora del giorno a stomaco pieno per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina. Ogni compressa deve essere deglutita intera.

Occasionalmente, gli eccipienti di questo medicinale verranno eliminati nelle feci sotto forma di una soffice massa idratata che potrebbe avere un aspetto simile alla compressa originale.

4.3 Controindicazioni

Qtrilmet è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, anamnesi di gravi reazioni da ipersensibilità, tra cui reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema, a qualsiasi inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) o a qualsiasi inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 6.1);
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
- pre-coma diabetico (vedere paragrafo 4.4);
- grave insufficienza renale (GFR <30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale come:
 - o disidratazione,
 - o infezione grave,
 - o shock;
- patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come:
 - o insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - o infarto miocardico recente,
 - o shock;
- compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2);
- intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicazione metabolica molto rara ma grave, più spesso si verifica in concomitanza con un peggioramento acuto della funzionalità renale o malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si verifica in concomitanza con un peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito gravi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), Qtrilmet deve essere temporaneamente interrotto ed è consigliabile rivolgersi a un operatore sanitario.

L'uso di medicinali che possono compromettere la funzione renale in acuto (come anti-ipertensivi, diuretici e farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) deve essere iniziato con cautela nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica, diabete non adeguatamente controllato, chetosi, digiuno prolungato e qualsiasi condizione associata a ipossia, nonché l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o assistenti devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguita da coma. In caso di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di Qtrilmet e richiedere cure mediche immediate. I riscontri diagnostici di laboratorio sono riduzione del pH ematico (<7,35), aumento dei livelli plasmatici di lattato che superano i 5 mmol/L e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato.

Chetoacidosi diabetica

Casi rari di chetoacidosi diabetica (CAD), compresi casi potenzialmente letali e fatali, sono stati riportati in pazienti trattati con inibitori di SGLT2, compreso dapagliflozin. In alcuni casi, la presentazione della condizione era atipica con aumenti solo moderati dei valori glicemici, al di sotto di 14 mmol/L. Non è noto se è più probabile che la CAD si verifichi con dosi più elevate di dapagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere preso in considerazione in caso di sintomi non specifici, come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà respiratorie, confusione, affaticamento insolito o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per la presenza di chetoacidosi se manifestano questi sintomi, a prescindere dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti con CAD sospetta o diagnosticata, il trattamento con Qtrilmet deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati per procedure chirurgiche maggiori o patologie mediche gravi e acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con Qtrilmet può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di avviare Qtrilmet, occorre prendere in considerazione quei fattori nell'anamnesi del paziente che possono predisporre alla chetoacidosi.

I pazienti che potrebbero essere a maggior rischio di CAD includono quelli con una bassa riserva funzionale di cellule beta (ad es. pazienti affetti da diabete di tipo 2 con bassi livelli di peptide C o diabete autoimmune latente negli adulti [LADA] o pazienti con un'anamnesi di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti le cui dosi di insulina vengono ridotte e pazienti con maggior fabbisogno di insulina a causa di una malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcol. Gli inibitori di SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non si raccomanda di ricominciare il trattamento con inibitori di SGLT2 nei pazienti con precedente CAD durante il trattamento con inibitori di SGLT2, a meno che non venga identificato e risolto un altro fattore aggravante evidente.

La sicurezza e l'efficacia in pazienti con diabete di tipo 1 non sono state stabilite e Qtrilmet non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1. In studi sul diabete mellito di tipo 1 con dapagliflozin, la CAD è stata riportata con frequenza comune.

Monitoraggio della funzionalità renale

L'efficacia di dapagliflozin dipende dalla funzionalità renale e risulta ridotta nei pazienti con compromissione renale moderata e probabilmente è assente nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.2). In soggetti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con GFR <60 mL/min), una percentuale maggiore di soggetti trattati con dapagliflozin rispetto al placebo ha manifestato reazioni avverse di aumento dei livelli di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione. Pertanto, Qtrilmet non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con GFR <60 mL/min). Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

La metformina è escreta attraverso i reni e una compromissione renale da moderata a grave aumenta il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

La funzionalità renale deve essere valutata:

- prima dell'inizio del trattamento con questo medicinale e, in seguito, periodicamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2);
- prima di iniziare la somministrazione concomitante di medicinali che possono ridurre la funzionalità renale e in seguito periodicamente (vedere paragrafi 4.5);
- in caso di funzionalità renale con livelli di GFR prossimi a quelli di una compromissione renale moderata e in pazienti anziani, almeno 2-4 volte all'anno. Se la funzionalità renale diminuisce con valori di GFR <60 mL/min, il trattamento deve essere interrotto.

La metformina è controindicata in pazienti con GFR <30 mL/min e questo trattamento deve essere temporaneamente interrotto in presenza di condizioni che alterano la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Una ridotta funzionalità renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica. Occorre prestare particolare cautela in situazioni in cui la funzionalità renale può divenire compromessa, per esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o diuretica o quando si inizia un trattamento con un FANS.

Utilizzo in pazienti a rischio di deplezione volumica, ipotensione e/o squilibrio elettrolitico

In virtù del meccanismo d'azione di dapagliflozin, Qtrilmet determina un aumento della diuresi associato a una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1), effetto che può risultare più evidente nei pazienti con concentrazioni ematiche di glucosio molto alte.

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti a rischio di deplezione volumica (ad es. quelli in terapia con diuretici dell'ansa) (vedere paragrafo 4.5) o che presentano deplezione volumica, ad es. a causa di una patologia acuta (come malattie gastrointestinali acute con nausea, vomito o diarrea).

Occorre prestare cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione arteriosa indotto da dapagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattia cardiovascolare nota, pazienti che assumono antipertensivi con un'anamnesi di ipotensione o pazienti anziani.

Per i pazienti che ricevono Qtrilmet, in caso di condizioni intercorrenti che potrebbero causare deplezione volumica, si raccomanda un attento monitoraggio dello stato volumico (ad es., esame obiettivo, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio, compreso l'ematocrito) e degli elettroliti. La sospensione temporanea del trattamento con questo medicinale è raccomandata per i pazienti che sviluppano deplezione volumica fino a quando questa non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Pancreatite acuta

L'uso di inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati dei sintomi tipici della pancreatite acuta; dolore addominale forte e persistente. Se si sospetta una pancreatite, la somministrazione di questo medicinale deve essere

interrotta; se viene confermata una pancreatite acuta, la somministrazione non deve essere riavviata. Occorre prestare cautela nei pazienti con un'anamnesi di pancreatite.

Nell'esperienza post-marketing con saxagliptin, sono state riportate spontaneamente reazioni avverse di pancreatite acuta.

Fascite necrotizzante del perineo (Gangrena di Fournier)

Casi post-marketing di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come Gangrena di Fournier) sono stati riportati in pazienti ambosesso che assumevano inibitori di SGLT2 (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede un intervento chirurgico urgente e una terapia antibiotica.

I pazienti devono essere informati della necessità di rivolgersi al medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o gonfiore nella zona genitale o perineale, con febbre o malessere. Bisogna tenere presente che un'infezione uro-genitale o un ascesso perineale potrebbe precedere una fascite necrotizzante. Qualora si sospetti una gangrena di Fournier, Qtrilmet deve essere interrotto e tempestivamente sostituito da un opportuno trattamento (compresi antibiotici e sbrigliamento chirurgico).

Reazioni da ipersensibilità

Durante l'esperienza post-marketing con saxagliptin, tra cui segnalazioni spontanee e studi clinici, le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'uso di saxagliptin: gravi reazioni da ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema. Qtrilmet deve essere interrotto se si sospetta una grave reazione da ipersensibilità. L'evento deve essere valutato ed è necessario predisporre un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni delle vie urinarie

Il trattamento con inibitori di SGLT2 aumenta il rischio di infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con segni e sintomi di infezioni delle vie urinarie devono essere valutati e trattati prontamente, se indicato.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di gravi infezioni delle vie urinarie comprese urosepsi e pielonefrite, che hanno richiesto il ricovero ospedaliero in pazienti trattati con dapagliflozin e altri inibitori di SGLT2. Nel trattare una pielonefrite o urosepsi, occorre valutare l'eventualità di sospendere temporaneamente il trattamento.

Anziani

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di andare incontro a una compromissione della funzionalità renale e possono essere esposti a un maggiore rischio di deplezione volumica. Inoltre, i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di essere trattati con medicinali antipertensivi che potrebbero causare deplezione volumica e/o alterazioni della funzionalità renale (ad es. inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE-I] e bloccanti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II [ARB]). Pertanto, la funzionalità renale e il rischio di deplezione volumica devono essere presi in considerazione prima di iniziare il trattamento con Qtrilmet. Le stesse raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale maggiore di soggetti trattati con dapagliflozin ha manifestato reazioni avverse correlate a deplezione volumica e compromissione o insufficienza renale rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cutanee

Lesioni cutanee ulcerose e necrotiche sono state segnalate alle estremità di scimmie nell'ambito di studi tossicologici non clinici con saxagliptin (vedere paragrafo 5.3). Le lesioni cutanee non sono state osservate con maggiore incidenza negli studi clinici di saxagliptin. Le segnalazioni post-marketing di eruzione cutanea sono state descritte nella classe degli inibitori della DPP-4. Anche l'eruzione cutanea viene descritta come reazione avversa per questo medicinale (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, in linea con le cure di routine dei pazienti diabetici, si raccomanda un monitoraggio delle alterazioni cutanee, quali vescicole, ulcerazione o eruzione cutanea.

Pemfigoide bolloso

Sono stati riportati casi post-marketing di pemfigoide bolloso che hanno richiesto ospedalizzazione a seguito dell'uso di inibitori della DPP4 incluso saxagliptin. Nei casi riportati, i pazienti hanno generalmente risposto al trattamento immunosoppressivo topico o sistemico e all'interruzione dell'inibitore della DPP4. Se un paziente sviluppa vescicole o eruzioni cutanee mentre assume saxagliptin ed esiste il sospetto di pemfigoide bolloso, questo medicinale deve essere interrotto e deve essere rinviato dal dermatologo che deve valutarlo per la diagnosi e per un trattamento appropriato (vedi paragrafo 4.8)

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con dapagliflozin nei casi di classe I-II secondo la New York Heart Association (NYHA) è limitata. Non vi è alcuna esperienza nelle sperimentazioni cliniche con dapagliflozin nella classe NYHA III-IV. L'esperienza con saxagliptin nella classe NYHA III-IV è limitata.

Nello studio SAVOR, nei pazienti trattati con saxagliptin è stato riscontrato un piccolo aumento nel tasso di ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca rispetto a quelli trattati con placebo, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 5.1). Un'ulteriore analisi non indica un effetto differenziale tra le classi NYHA.

Si raccomanda cautela se Qtrilmet viene usato in pazienti che presentano fattori di rischio noti per il ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca, come un'anamnesi di insufficienza cardiaca o compromissione renale da moderata a grave. I pazienti devono essere informati in merito ai sintomi tipici dell'insufficienza cardiaca e della necessità di riferire immediatamente tali sintomi.

Artralgia

Dolore articolare, che può essere grave, è stato segnalato in casi post-marketing per gli inibitori della DPP-4 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti hanno riferito un sollievo dei sintomi dopo l'interruzione del medicinale e alcuni hanno manifestato una recidiva dei sintomi con la reintroduzione dello stesso o di un altro inibitore della DPP-4. L'insorgenza dei sintomi dopo l'inizio della terapia può essere rapida o può verificarsi dopo periodi di trattamento più lunghi. Se un paziente si presenta con forte dolore articolare, la continuazione della terapia deve essere valutata caso per caso.

Pazienti immunocompromessi

I pazienti immunocompromessi, quali pazienti che si sono sottoposti a un trapianto d'organo o pazienti con diagnosi di sindrome da immunodeficienza umana, non sono stati oggetto di studio nell'ambito del programma clinico di saxagliptin. Il profilo di efficacia e sicurezza di Qtrilmet in questi pazienti non è stato stabilito.

Amputazioni di arto inferiore

Un aumento dei casi di amputazione degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) è stato osservato in studi clinici a lungo termine tuttora in corso con un altro inibitore di SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante fornire ai pazienti una consulenza sulle cure preventive di routine dei piedi.

Uso con insulina o secretagoghi dell'insulina noti per causare ipoglicemia

Sia saxagliptin che dapagliflozin possono singolarmente aumentare il rischio di ipoglicemia quando associati con l'insulina o un secretagogo dell'insulina (sulfanilurea). L'ipoglicemia non si manifesta nei pazienti trattati con metformina in monoterapia in circostanze di utilizzo abituali, ma potrebbe verificarsi durante l'uso concomitante con altri agenti ipoglicemizzanti. Pertanto, potrebbe essere necessaria una dose inferiore di insulina o di un secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando questi agenti vengono usati in associazione con Qtrilmet (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Intervento chirurgico

Qtrilmet deve essere interrotto al momento del trattamento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dopo l'intervento chirurgico o la ripresa della nutrizione per via orale e a condizione che la funzionalità renale sia stata nuovamente valutata e sia risultata stabile.

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta dal mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e un aumento del rischio di acidosi lattica. Qtrilmet deve essere interrotto prima o al momento della procedura di diagnostica per immagini e non deve essere riavviato fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzionalità renale sia stata nuovamente valutata e sia risultata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Livelli elevati di ematocrito

Un aumento dell'ematocrito è stato osservato a seguito del trattamento con dapagliflozin (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con valori di ematocrito già elevati.

Esami di laboratorio sulle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono dapagliflozin risulteranno positivi al glucosio nelle urine.

Utilizzo in pazienti trattati con pioglitazone

Sebbene una relazione causale fra dapagliflozin e tumore alla vescica sia improbabile (vedere paragrafi 4.8 e 5.3), come misura precauzionale, Qtrilmet non è raccomandato per l'uso nei pazienti trattati contemporaneamente con pioglitazone. I dati epidemiologici disponibili per pioglitazone indicano un piccolo aumento del rischio di tumore della vescica nei pazienti diabetici trattati con pioglitazone.

Utilizzo con potenti induttori del CYP3A4

L'uso di induttori del CYP3A4 come glucocorticoidi, beta-2 agonisti, diuretici, carbamazepina, desametasone, fenobarbital, fenitoina e rifampicina può ridurre l'effetto di riduzione glicemica esercitato da Qtrilmet. Il controllo glicemico deve essere valutato, specialmente all'inizio, quando viene usato in concomitanza con un potente induttore del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

Interferenza con il test dell'1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico con il test dell'1,5-AG non è raccomandato in quanto le misurazioni dell'1,5-AG non sono affidabili nel valutare il controllo glicemico in pazienti che assumono inibitori di SGLT2. Si consiglia l'impiego di metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero, è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione con i singoli principi attivi di Qtrilmet.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante non è raccomandato

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata a un aumento del rischio di acidosi lattica, particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica a causa del principio attivo metformina di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). Il consumo di alcol e di medicinali contenenti alcol deve essere evitato.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta dal mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e un aumento del rischio di acidosi lattica. Qtrilmet deve essere interrotto prima o al momento della procedura di diagnostica per immagini e non deve essere riavviato fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzionalità renale sia stata nuovamente valutata e sia risultata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2 agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente deve esserne informato e la glicemia deve essere monitorata con maggiore frequenza, in particolare all'inizio del trattamento con tali medicinali, oltre alla necessità di valutare l'eventuale perdita di controllo glicemico o l'insorgenza di ipoglicemia. Se necessario, la dose del medicinale ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro medicinale e nel momento in cui questo viene interrotto.

Alcuni medicinali possono influenzare negativamente la funzionalità renale, il che può aumentare il rischio di acidosi lattica, come ad esempio i FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, inibitori dell'ACE, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando si iniziano o si utilizzano tali prodotti in associazione con metformina, è necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Diuretici

Dapagliflozin può potenziare l'effetto dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Utilizzo con medicinali noti per causare ipoglicemia

Saxagliptin e dapagliflozin possono singolarmente aumentare il rischio di ipoglicemia quando associati con l'insulina o un secretagogo dell'insulina. L'ipoglicemia non si manifesta nei pazienti trattati con metformina in monoterapia in circostanze di utilizzo abituali, ma potrebbe verificarsi durante l'uso concomitante con altri agenti ipoglicemizzanti. Pertanto, potrebbe essere necessaria una dose inferiore di insulina o di un secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando questi agenti vengono usati in associazione con Qtrilmet (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Metformina

La metformina viene escreta immodificata nell'urina. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Saxagliptin

Il metabolismo di saxagliptin è mediato principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Il metabolismo di dapagliflozin avviene principalmente tramite la coniugazione del glucuronide mediata dalla uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

Effetto di altri medicinali su metformina, saxagliptin o dapagliflozin

Metformina

Non sono state identificate interazioni cliniche rilevanti.

Saxagliptin

La somministrazione concomitante di saxagliptin e induttori del CYP3A4/5, oltre a rifampicina (quali carbamazepina, desametasone, fenobarbital e fenitoina) non è stata studiata e potrebbe determinare una riduzione della concentrazione plasmatica di saxagliptin e un aumento della concentrazione del suo principale metabolita. Il controllo glicemico deve essere attentamente valutato quando saxagliptin viene usato in concomitanza con un potente induttore del CYP3A4/5.

La somministrazione concomitante di saxagliptin con il potente induttore del CYP3A4/5 rifampicina ha ridotto la concentrazione massima (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) di saxagliptin del 53% e 76%, rispettivamente. L'esposizione del metabolita attivo e l'inibizione dell'attività plasmatica della DPP-4 nell'arco di un intervallo di dose non sono state influenzate dalla rifampicina (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di saxagliptin con l'inibitore moderato del CYP3A4/5 diltiazem, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 63% e di 2,1 volte, rispettivamente, e i corrispondenti valori per il metabolita attivo risultavano ridotti del 44% e 34%, rispettivamente. Questi effetti farmacocinetici non sono clinicamente rilevanti e non richiedono alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di saxagliptin con il potente inibitore del CYP3A4/5 ketoconazolo, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 62% e di 2,5 volte, rispettivamente, e i corrispondenti valori per il metabolita attivo risultavano ridotti del 95% e 88%, rispettivamente. Questi effetti farmacocinetici non sono clinicamente rilevanti e non richiedono alcun aggiustamento della dose.

In studi condotti su soggetti sani, né la farmacocinetica di saxagliptin né quella del suo metabolita principale sono state significativamente alterate da dapagliflozin, metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, diltiazem, simvastatina, omeprazolo, antiacidi o famotidina.

Dapagliflozin

Dopo la somministrazione concomitante di dapagliflozin con rifampicina (un induttore della uridina 5'-difosfogluconosil transferasi [UGT] e CYP3A4/5), è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica a dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è previsto un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (es. carbamazepina, fenitoina e fenobarbital).

Dopo la somministrazione concomitante di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore di UGT 1A9), è stato osservato un aumento del 55% nell'esposizione sistemica a dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore.

La farmacocinetica di dapagliflozin non è stata alterata in maniera significativa da saxagliptin, metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetamide, valsartan o simvastatina.

Effetto di metformina, saxagliptin o dapagliflozin su altri medicinali

Metformina

Trasportatori di cationi organici (OCT)

La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La somministrazione concomitante di metformina con:

- Inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina.
- Induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazolo) può diminuire l'eliminazione renale della metformina e quindi portare a un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 che di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale della metformina.

Si raccomanda pertanto cautela, specialmente nei pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali vengono somministrati in associazione con metformina, dal momento che la concentrazione plasmatica della metformina potrebbe aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptin non ha alterato significativamente la farmacocinetica di dapagliflozin, metformina, glibenclamide (un substrato di CYP2C9), pioglitazone (un substrato [in misura maggiore] di CYP2C8 e [in misura minore] di CYP3A4), digossina (un substrato della P-gp), simvastatina (un substrato di CYP3A4), i componenti attivi di un contraccettivo orale combinato (etinilestradiolo e norgestimato), diltiazem o ketoconazolo.

Dapagliflozin

In studi di interazione condotti in soggetti sani utilizzando un disegno prevalentemente a dose singola, dapagliflozin non ha alterato la farmacocinetica di saxagliptin, metformina, pioglitazone (un substrato [in misura maggiore] di CYP2C8 e [in misura minore] di CYP3A4), sitagliptin, glimepiride (un substrato di CYP2C9), idroclorotiazide, bumetamide, valsartan, digossina (un substrato della P-gp) o warfarin (S-warfarin, un substrato del CYP2C9) né gli effetti anticoagulanti di warfarin misurati in base al rapporto internazionale randomizzato (INR). La combinazione di una singola dose di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato di CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC della simvastatina e un aumento del 31% dell'AUC dell'acido della simvastatina. L'aumento delle esposizioni della simvastatina e dell'acido della simvastatina non è considerato clinicamente rilevante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di questo medicinale o dei suoi componenti (metformina cloridrato, saxagliptin e dapagliflozin) non è stato studiato in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con saxagliptin hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Studi con dapagliflozin nei ratti hanno dimostrato tossicità nello sviluppo renale nel periodo di tempo corrispondente al secondo e terzo trimestre della gravidanza umana (vedere paragrafo 5.3). Una quantità limitata di dati provenienti dall'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Qtrilmet non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Se viene accertata una gravidanza, il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto.

Quando la paziente ha in programma di avviare una gravidanza e durante la gravidanza, è consigliabile evitare di trattare il diabete con questo medicinale, ma dovrà essere usata l'insulina per mantenere i livelli glicemici quanto più possibile nella norma, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associate ad anomalie dei livelli glicemici.

Allattamento

La metformina è escreta nel latte umano in piccole quantità. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Non è noto se saxagliptin e dapagliflozin e/o i loro metaboliti siano escreti nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di saxagliptin e/o metabolita nel latte. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti mediati a livello farmacologico nella prole in fase di allattamento (vedere paragrafo 5.3).

Questo medicinale non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di questo medicinale o dei suoi componenti (metformina cloridrato, saxagliptin e dapagliflozin) sulla fertilità negli esseri umani non è stato studiato. Effetti sulla fertilità sono stati osservati con saxagliptin in maschi e femmine di ratto a dosi elevate che hanno prodotti segni evidenti di tossicità (vedere paragrafo 5.3). In maschi e femmine di ratto, dapagliflozin non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità a qualsiasi dose testata. Per la metformina, gli studi sugli animali non hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qtrilmet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Quando si guida o si usano macchinari, occorre tenere in considerazione il fatto che negli studi con saxagliptin sono stati riportati casi di capogiri. Inoltre, i pazienti devono essere informati del rischio di ipoglicemia quando questo medicinale viene utilizzato in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti noti per causare ipoglicemia (ad es. insulina e sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più di frequente associate a Qtrilmet sono infezioni delle vie respiratorie superiori (molto comune), ipoglicemia quando è associata a SU (molto comune), sintomi gastrointestinali (molto comune) e infezioni delle vie urinarie (comune). La chetoacidosi diabetica può verificarsi raramente e l'acidosi lattica può verificarsi molto raramente (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo di sicurezza associato all'uso combinato di metformina, saxagliptin e dapagliflozin è paragonabile alle reazioni avverse identificate per i rispettivi monocomponenti.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza si basa sull'analisi dei dati aggregati di tre studi clinici di fase 3 controllati con placebo condotti per un massimo di 52 settimane su 1.169 pazienti, dei quali 492 hanno ricevuto una combinazione di saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg, più metformina (vedere paragrafo 5.1). Ulteriori dati di sicurezza includono studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzazione ed esperienza post-marketing con i monocomponenti. Le reazioni avverse associate a Qtrilmet sono presentate nella Tabella 1. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e

per frequenza. Le categorie di frequenza sono state definite in base a: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($\geq 1/100.000$; $< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Raccolta delle reazioni avverse di Qtrilmet

Classificazione e per organi e sistemi	Molto comune	Comune ^A	Non comune ^B	Raro	Molto raro	Non noto
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori ^{¶1}	Infezione delle vie urinarie ^{#¶2} , vulvovaginite, balanite e infezione genitale correlata ^{#3} , gastroenterite ^{¶D}	Infezione micotica [#]		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ^{#C,7}	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da ipersensibilità ^{¶C}	Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico ^{¶C}		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipo glicemia ^{D#¶} (quando utilizzato con SU)	Dislipidemia ^{#4}	Deplezione volumica [#] , Sete [#]	Chetoacidosi diabetica ^{#H,7}	Acidosi lattica [§] , Carenza di vitamina B ₁₂ ^{§G}	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea [¶] , capogiri [¶]				
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali ^{§F}	Dispepsia ^{D□} , gastrite ^{D□} , Disturbi del gusto [§]	Stipsi [#] , bocca secca [#] , pancreatite ^{¶C}			
Patologie epatobiliari					Disturbi della funzionalità epatica [§] , Epatite [§]	
Patologie renali e urinarie		Disuria [#] , poliuria ^{#D,5}	Nicturia [#] , compromission e renale [#]			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea ^{#¶6}	Dermatite ^{¶C} , prurito ^{¶C} , orticaria ^{¶C}	Angioedema ^{¶C}	Eritema [§]	Pemfigoide bolloso ^{C,7}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia [□] , dolore alla schiena [#] , mialgia ^{D□}				
Patologie dell'apparato riproduttivo e			Disfunzione erettile [□] , prurito genitale [#] ,			

Classificazione e per organi e sistemi	Molto comune	Comune ^A	Non comune ^B	Raro	Molto raro	Non noto
della mammella			prurito vulvovaginale [#]			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento ^{¶D} , edema periferico ^{¶D}				
Esami diagnostici		Riduzione della clearance renale della creatinina [#] , aumento dell'ematokrito ^{#E}	Aumento della creatinina ematica [#] , aumento dell'urea ematica [#] , perdita di peso [#]			

Reazione avversa riportata per dapagliflozin.

¶ Reazione avversa riportata per saxagliptin.

§ Reazione avversa riportata per metformina.

□ Reazione avversa riportata per l'uso combinato di saxagliptin e metformina.

^A Le reazioni avverse, ad eccezione dei disturbi del gusto, riportate in $\geq 2\%$ dei soggetti trattati con l'uso in associazione di saxagliptin + dapagliflozin + metformina nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, o se segnalate in $< 2\%$ nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, si basavano sui dati relativi ai singoli monocomponenti.

^B Le frequenze di tutte le reazioni avverse non comuni erano basate su dati relativi ai singoli monocomponenti.

^C Reazione avversa emersa dai dati di sorveglianza post-marketing relativi a saxagliptin o dapagliflozin.

^D Le reazioni avverse sono state riportate in $\geq 2\%$ dei soggetti con uno qualsiasi dei monocomponenti e $\geq 1\%$ in più rispetto al placebo, ma non nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati.

^E Valori di ematokrito $> 55\%$ sono stati riportati nell'1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto allo 0,4% dei soggetti trattati con placebo.

^F I sintomi gastrointestinali (i termini riassunti comprendevano nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito) si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

^G Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione di vitamina B₁₂ che molto raramente può portare a una carenza di vitamina B₁₂ clinicamente significativa. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

^H Segnalata nello studio degli esiti cardiovascolari di dapagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2. La frequenza è basata su tasso annuale.

¹ Infezione delle vie respiratorie superiori include i seguenti termini preferiti: nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori, faringite, rinite, sinusite, faringite batterica, tonsillite, tonsillite acuta, laringite, faringite virale e infezione virale delle vie respiratorie superiori.

² Infezione delle vie urinarie include i seguenti termini preferiti: infezione del tratto urinario, infezione delle vie urinarie da *Escherichia*, pielonefrite e prostatite.

³ Vulvovaginite, balanite e infezione genitale correlata includono i seguenti termini preferiti: infezione micotica vulvovaginale, balanopostite, infezione micotica genitale, infezione vaginale e vulvovaginite.

⁴ Dislipidemia include i seguenti termini preferiti: dislipidemia, iperlipidemia, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

- ⁵ Poliuria include i seguenti termini preferiti: poliuria e pollachiuria.
- ⁶ Casi di eruzione cutanea sono stati segnalati durante l'uso post-marketing di saxagliptin e dapagliflozin. I termini preferiti riportati negli studi clinici di dapagliflozin comprendevano in ordine di frequenza: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea con prurito, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea vescicolare ed eruzione cutanea eritematosa.
- ⁷ Vedere paragrafo 4.4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

Nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, l'incidenza complessiva di ipoglicemia (tutti gli eventi segnalati, compresi quelli con glucosio plasmatico a digiuno [FPG] $\leq 3,9$ mmol/L secondo la valutazione del laboratorio centrale) è stata del 2,0% nei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg e saxagliptin 5 mg più metformina (terapia di associazione), dello 0,6% nel gruppo trattato con saxagliptin più metformina, e del 2,3% nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina.

In uno studio della durata di 24 settimane che ha confrontato l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin in aggiunta a metformina con o senza SU, con insulina più metformina con o senza SU, i tassi di incidenza complessivi di ipoglicemia in pazienti senza una terapia di fondo con SU, erano del 12,7% per l'associazione rispetto a 33,1% per l'insulina. I tassi complessivi di incidenza di ipoglicemia in due studi di 52 settimane che hanno confrontato la terapia di associazione con glimepiride (SU) sono stati: per il 1° studio, 4,2% per la terapia di associazione rispetto a 27,9% per glimepiride più metformina rispetto al 2,9% per dapagliflozin in aggiunta a metformina; per il 2° studio, 18,5% per la terapia di associazione rispetto a 43,1% per glimepiride più metformina.

Deplezione volemica

Nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, gli eventi correlati alla deplezione volemica (ipotensione, disidratazione e ipovolemia) riflettevano gli eventi avversi con dapagliflozin e sono stati segnalati in due soggetti (0,4%) nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina (evento avverso grave [SAE] di sincope e un evento avverso [EA] di diminuzione dell'escrezione urinaria) e 3 soggetti (0,9%) nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina (2 EA di sincope e 1 di ipotensione).

Diminuzione della funzionalità renale

Associazione di metformina/saxagliptin/dapagliflozin: Nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati di Qtrilmet, l'incidenza di eventi avversi correlati a una riduzione della funzionalità renale era pari al 2,0% dei soggetti nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina, 1,8% dei soggetti nel gruppo trattato con saxagliptin più metformina, e 0,6% dei soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina. I soggetti con eventi avversi di compromissione renale presentavano valori medi di eGFR più bassi al basale pari a 61,8 mL/min/1,73 m² rispetto a 93,6 mL/min/1,73 m² nella popolazione complessiva. Nella maggior parte dei casi, gli eventi sono stati considerati non gravi, di intensità lieve o moderata e si sono risolti. La variazione dell'eGFR media dal basale alla settimana 24 è stata di -1,17 mL/min/1,73 m² nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina, -0,46 mL/min/1,73 m² nel gruppo trattato con saxagliptin più metformina e 0,81 mL/min/1,73 m² nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina.

Dapagliflozin: reazioni avverse correlate all'aumento della creatinina sono state riportate per dapagliflozin come monocomponente. Gli aumenti della creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate

Le reazioni avverse riportate di vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate emersi dall'analisi dei dati di sicurezza aggregati riflettevano il profilo di sicurezza di dapagliflozin. Reazioni avverse di infezione genitale sono state segnalate nel 3,0% dei soggetti inclusi nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina, 0,9% dei soggetti nel gruppo trattato con saxagliptin più metformina e 5,9% dei soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina. Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse di infezioni genitali sono state riportate in soggetti di sesso femminile (84% dei soggetti con un'infezione genitale), erano di intensità lieve o moderata, si sono presentate come un unico episodio e la maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, incluso dapagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio degli esiti cardiovascolari di dapagliflozin con 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un tempo di esposizione mediana di 48 mesi, sono stati riportati un totale di 6 casi di gangrena di Fournier, uno nel gruppo trattato con dapagliflozin e 5 nel gruppo con placebo.

Chetoacidosi diabetica

Nello studio degli esiti cardiovascolari di dapagliflozin, con un tempo mediano di esposizione di 48 mesi, sono stati riportati eventi di CAD in 27 pazienti nel gruppo con 10 mg di dapagliflozin e in 12 pazienti nel gruppo con placebo. Gli eventi si sono verificati uniformemente durante il periodo dello studio. Dei 27 pazienti con eventi di CAD nel gruppo dapagliflozin, 22 ricevevano un concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento. I fattori precipitanti per la CAD sono stati come previsto in una popolazione di diabete mellito di tipo 2 (vedi paragrafo 4.4).

Infezioni delle vie urinarie

Nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, le infezioni delle vie urinarie (UTI) erano bilanciate tra i 3 gruppi di trattamento: 5,7% nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina, 7,4% nel gruppo trattato con saxagliptin più metformina e 5,6% nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina. Un paziente nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina ha presentato un SAE di pielonefrite e ha interrotto il trattamento. Nella maggior parte dei casi, le infezioni del tratto urinario sono state riportate in soggetti di sesso femminile (81% dei soggetti con UTI), erano di intensità lieve o moderata, si sono presentate come un unico episodio e la maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia.

Neoplasie maligne

Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: neoplasie maligne e non specificate sono state segnalate in 3 soggetti inclusi nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati. Comprendevo eventi avversi di neoplasie gastriche, tumore del pancreas con metastasi epatiche e carcinoma duttale invasivo della mammella nel gruppo trattato con saxagliptin più dapagliflozin in aggiunta a metformina. Considerando la breve latenza tra la prima esposizione al farmaco e la diagnosi di tumore, una relazione causale con un qualsiasi tipo specifico di tumore è considerata improbabile.

Dapagliflozin: Nell'analisi aggregata di 21 studi controllati con sostanza attiva e con placebo, la percentuale complessiva di soggetti con tumori maligni o non specificati era simile tra quelli trattati con dapagliflozin (1,50%) e placebo/prodotto di confronto (1,50%) e non è stato rilevato alcun segnale di cancerogenicità o mutagenicità nei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Nel valutare i casi di tumori che si verificano nei diversi sistemi organici, il relativo rischio associato a dapagliflozin era superiore a 1 per alcuni tumori (vescica, prostata, mammella) e inferiore a 1 per gli altri (ad es. sangue e sistema linfatico, ovaie, tratto renale), che non comporta un aumento complessivo del rischio di tumore associato a dapagliflozin. L'aumento/La riduzione del rischio non è risultato/a statisticamente significativo/a in alcuno dei sistemi d'organo. Considerando l'assenza di riscontri tumorali negli studi

non clinici, nonché la breve latenza tra la prima esposizione al farmaco e la diagnosi di tumore, una relazione causale è considerata improbabile. Lo squilibrio numerico fra tumori della mammella, della vescica e della prostata deve essere considerato con cautela e sarà ulteriormente valutato nell'ambito di studi post-autorizzazione.

Risultati di laboratorio

Diminuzione della conta linfocitaria

Saxagliptin: nell'ambito degli studi clinici nel programma di saxagliptin, è stata osservata una piccola diminuzione della conta linfocitaria assoluta pari a circa 100 cellule/microL rispetto al placebo. La conta linfocitaria assoluta media è rimasta stabile con la somministrazione giornaliera fino a 102 settimane di durata. Questa diminuzione della conta linfocitaria assoluta media non è stata associata a reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Lipidi

I dati acquisiti dai bracci di trattamento con saxagliptin e dapagliflozin in aggiunta a metformina dei tre singoli studi inclusi nell'analisi aggregata hanno dimostrato tendenze di aumenti percentuali medi rispetto al basale (arrotondato al decimale più vicino) nei livelli di colesterolo totale (C totale), (compresi tra 0,4% e 3,8%), colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C; compresi tra 2,1% e 6,9%) e colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C; compresi tra 2,3% e 5,2%) insieme a una riduzione percentuale media dei trigliceridi (compresa tra -3,0% e -10,8%) rispetto al basale.

Popolazioni speciali

Anziani

Dei 1.169 soggetti trattati nei dati di sicurezza aggregati nell'ambito delle 3 sperimentazioni cliniche, 1.007 soggetti (86,1%) avevano un'età <65 anni, 162 soggetti (13,9%) avevano un'età ≥65 anni e 9 soggetti (0,8%) avevano un'età ≥75 anni. In generale, gli eventi avversi più comuni riportati nei pazienti di età ≥65 anni erano simili a quelli riportati nei pazienti di età <65 anni. L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni è limitata e lo è ancora di più nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, deve essere avviato un appropriato trattamento di supporto in base a quanto indicato dalle condizioni cliniche del paziente. Saxagliptin e il suo principale metabolita vengono rimossi mediante emodialisi (23% della dose nel corso di quattro ore). La rimozione di dapagliflozin mediante emodialisi non è stata studiata. Forti sovradosaggi o rischi concomitanti della metformina possono causare acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD25.

Meccanismo d'azione

Qtrilmet associa tre medicinali anti-iperglicemici con meccanismi d'azione diversi e complementari allo scopo di migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi, saxagliptin, un inibitore della DPP-4, e dapagliflozin, un inibitore di SGLT2.

La metformina è una biguanide con effetti anti-iperglicemici, che riduce i livelli di glucosio plasmatico sia basali che post-prandiali. Non stimola la secrezione di insulina e, pertanto, non provoca ipoglicemia. La metformina può agire mediante tre meccanismi: riducendo la produzione di glucosio epatico mediante l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, con conseguente miglioramento della captazione periferica di glucosio e del suo utilizzo nei muscoli, e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio. La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno-sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Saxagliptin è un inibitore selettivo, reversibile e competitivo, molto potente (K_i : 1,3 nM) della DPP-4, un enzima responsabile della degradazione degli ormoni incretinici. Questo determina un aumento glucosio-dipendente della secrezione di insulina, riducendo le concentrazioni ematiche di glucosio a digiuno e post-prandiali.

Dapagliflozin è un potente (K_i : 0,55 nM) inibitore selettivo e reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Dapagliflozin blocca il riassorbimento del glucosio filtrato dal segmento S1 del tubulo renale, riducendo in modo efficace i livelli ematici di glucosio in maniera glucosio-dipendente e insulino-indipendente. Dapagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio sia a digiuno sia post-prandiali riducendo il riassorbimento renale del glucosio, con conseguente escrezione urinaria del glucosio. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio associata all'inibizione di SGLT2 produce una diuresi osmotica e può comportare una riduzione della pressione sanguigna (BP) sistolica.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione a dose fissa di metformina/saxagliptin/dapagliflozin è stata valutata in cinque studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo/sostanza attiva in soggetti adulti con diabete mellito di tipo 2. Sono stati condotti due studi di terapia aggiuntiva, in cui dapagliflozin è stato aggiunto a saxagliptin più metformina o saxagliptin a dapagliflozin più metformina, per 24 settimane seguite da un periodo di trattamento prolungato di 28 settimane. In uno dei due studi di supporto, la terapia con saxagliptin e dapagliflozin è stata confrontata con glimepiride in pazienti non adeguatamente controllati con metformina. L'altro studio ha confrontato la terapia con saxagliptin e dapagliflozin rispetto a insulina glargine in pazienti non adeguatamente controllati con metformina con o senza sulfanilurea.

Controllo glicemico

Terapia aggiuntiva con dapagliflozin in pazienti non adeguatamente controllati in terapia con saxagliptin più metformina

Uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con un'estensione di 28 settimane ha confrontato l'aggiunta sequenziale di dapagliflozin 10 mg a saxagliptin 5 mg e metformina rispetto all'aggiunta di placebo a saxagliptin 5 mg (inibitore della DPP-4) e metformina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato ($HbA_{1c} \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$). Trecentoventi (320) pazienti sono stati randomizzati in parti uguali al gruppo di trattamento con saxagliptin più dapagliflozin aggiunti a metformina o al gruppo di trattamento con placebo più saxagliptin aggiunti alla metformina. I gruppi di trattamento erano proporzionalmente ben bilanciati in termini di caratteristiche demografiche, caratteristiche dei soggetti, caratteristiche della malattia e anamnesi medica. L'età media era di 55,1 anni e il 54,4% dei pazienti era di sesso femminile. La

durata media del DMT2 al momento dell'ingresso nello studio era di 7,6 anni, con un valore medio di HbA1c basale di 8,2%. Tutti i pazienti avevano ricevuto una dose stabile di metformina (≥ 1.500 mg/giorno) per almeno 8 settimane prima della visita di screening. Centouno (101) pazienti avevano assunto la dose massima di inibitore della DPP-4 per almeno 8 settimane prima della visita di screening e successivamente erano passati a saxagliptin 5 mg per 8 settimane prima della data di inizio dello studio. I restanti 219 pazienti avevano iniziato ad assumere 5 mg di saxagliptin 16 settimane prima della data di inizio dello studio.

Il gruppo con dapagliflozin aggiunto in modo sequenziale a saxagliptin e metformina ha raggiunto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) nei livelli di HbA1c maggiori rispetto al gruppo con placebo aggiunto in modo sequenziale a saxagliptin più metformina a distanza di 24 settimane (vedere Tabella 2). L'effetto sui livelli di HbA1c osservati alla settimana 24 si era mantenuto fino alla settimana 52. Le variazioni medie corrette rispetto al basale nei livelli di HbA1c per il gruppo trattato con dapagliflozin e saxagliptin più metformina e quello trattato con placebo e saxagliptin più metformina erano rispettivamente pari a -0,74% (IC al 95%: -0,90; -0,57) e 0,07% (IC al 95%: -0,13; 0,27). La differenza nella variazione media corretta, dal basale alla settimana 52, tra i gruppi di trattamento era di -0,81% (IC al 95%: -1,06; -0,55).

Terapia aggiuntiva con saxagliptin in pazienti non adeguatamente controllati in terapia con dapagliflozin più metformina

Uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$) in terapia con metformina e dapagliflozin da soli ha confrontato l'aggiunta sequenziale di saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg e metformina rispetto all'aggiunta di placebo a dapagliflozin 10 mg e metformina. Centocinquantaquattro (153) pazienti sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con saxagliptin aggiunto a dapagliflozin più metformina e 162 pazienti sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo aggiunto a dapagliflozin più metformina. I gruppi di trattamento erano proporzionalmente ben bilanciati in termini di caratteristiche demografiche, caratteristiche dei soggetti, caratteristiche della malattia e anamnesi medica. L'età media era di 54,6 anni e il 52,7% dei pazienti era di sesso femminile. La durata media del DMT2 al momento dell'ingresso nello studio era di 7,7 anni, con un valore medio di HbA1c basale di 7,9%. I pazienti avevano ricevuto una dose stabile di metformina (≥ 1.500 mg/giorno) per almeno 8 settimane prima della visita di screening e successivamente erano stati trattati con metformina e dapagliflozin 10 mg per 10 settimane prima della data di inizio dello studio.

Il gruppo con saxagliptin 5 mg aggiunto in modo sequenziale a dapagliflozin 10 mg e metformina ha raggiunto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) dei livelli di HbA1c maggiori rispetto al gruppo con placebo aggiunto in modo sequenziale a dapagliflozin più metformina a distanza di 24 settimane (vedere Tabella 2). L'effetto sui livelli di HbA1c osservato alla settimana 24 si era mantenuto fino alla settimana 52. Alla settimana 52, variazioni medie corrette rispetto al basale nei livelli di HbA1c nel gruppo trattato con saxagliptin e dapagliflozin più metformina e quello trattato con placebo e dapagliflozin più metformina erano rispettivamente pari a -0,38% (IC al 95%: -0,53; -0,22) e 0,05% (IC al 95%: -0,11; 0,20). La differenza nella variazione media corretta al basale alla settimana 52 tra i gruppi di trattamento era di -0,42% (IC al 95%: -0,64; -0,20).

Tabella 2. Variazione dei livelli di HbA1c dal basale alla settimana 24 escludendo i dati acquisiti dopo la terapia di salvataggio per i soggetti randomizzati – studi MB102129 e CV181168

Parametro di efficacia	Studi clinici con aggiunta sequenziale			
	Studio MB102129		Studio CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg aggiunto a saxagliptin 5 mg + metformina (N = 160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformina (N = 160) [†]	Saxagliptin 5 mg aggiunto a dapagliflozin 10 mg + metformina (N = 153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformina (N = 162) [†]
HbA1c (%) alla settimana 24*				
Basale (media)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variazione rispetto al basale (media corretta [‡]) (IC al 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)
Differenza nell'effetto su HbA1c Media corretta (IC al 95%) Valore p	-0,72 (-0,91; -0,53) <0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) <0,0001	

* LRM = misure longitudinali ripetute (usando i valori precedenti alla terapia di salvataggio).

[†] N è il numero di pazienti randomizzati e trattati con misurazioni di efficacia al basale e almeno 1 post-basale.

[‡] Media dei minimi quadrati corretta per il valore basale.

Percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA1c <7% negli studi MB102129 e CV181168

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto livelli di HbA1c <7,0% alla settimana 24 nello studio di terapia aggiuntiva con dapagliflozin 10 mg e saxagliptin 5 mg più metformina era più alta nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e saxagliptin 5 mg più metformina, ovvero il 38,0% (IC al 95% [30,9; 45,1]), rispetto al gruppo trattato con placebo e saxagliptin 5 mg più metformina, ovvero il 12,4% (CI al 95% [7,0; 17,9]). L'effetto sui livelli di HbA1c osservati alla settimana 24 si era protratto fino alla settimana 52. La percentuale corretta di soggetti con HbA1c <7% alla settimana 52 era del 29,4% nel gruppo trattato con dapagliflozin e saxagliptin più metformina e del 12,6% nel gruppo trattato con placebo e saxagliptin più metformina. La differenza percentuale corretta alla settimana 52 tra i gruppi di trattamento era del 16,8%.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto livelli di HbA1c <7% alla settimana 24 nello studio di terapia aggiuntiva con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina era più alta nel gruppo trattato con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina, ovvero il 35,3% (IC al 95% [28,2; 42,2]), rispetto al gruppo trattato con placebo e dapagliflozin 10 mg più metformina, ovvero il 23,1% (CI al 95% [16,9; 29,3]). L'effetto sui livelli di HbA1c osservati alla settimana 24 si era protratto fino alla settimana 52. La percentuale corretta di soggetti con HbA1c <7% alla settimana 52 era del 29,3% nel gruppo trattato con saxagliptin e dapagliflozin più metformina e del 13,1% nel gruppo trattato con placebo e dapagliflozin più metformina. La differenza percentuale corretta alla settimana 52 tra i gruppi di trattamento era del 16,2%.

Terapia con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in pazienti con controllo inadeguato con metformina

Un totale di 534 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina ($HbA1c \geq 8\%$ e $\leq 12\%$) hanno partecipato a questo studio di superiorità, randomizzato, in doppio cieco, controllato con prodotto di confronto, della durata di 24 settimane, per confrontare l'associazione di saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg aggiunti contemporaneamente a metformina, rispetto a saxagliptin 5 mg (inibitore della DPP-4) o dapagliflozin 10 mg (inibitore di SGLT2) in aggiunta alla metformina. I gruppi di trattamento erano proporzionalmente ben bilanciati in termini di caratteristiche demografiche, caratteristiche dei soggetti, caratteristiche della malattia e anamnesi medica. L'età media era di 53,8 anni e il 49,8% dei pazienti era di sesso femminile. La durata media del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) al momento dell'ingresso nello studio era di 7,6 anni, l'HbA1c media al basale era pari all'8,94% e i pazienti avevano ricevuto una dose stabile di metformina (≥ 1.500 mg/giorno) per almeno 8 settimane prima della visita di screening. I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre gruppi di trattamento in doppio cieco per ricevere saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in aggiunta a metformina, saxagliptin 5 mg e placebo in aggiunta alla metformina, o dapagliflozin 10 mg e placebo più metformina.

Il gruppo trattato con saxagliptin e dapagliflozin ha raggiunto riduzioni significativamente maggiori nei valori di HbA1c rispetto al gruppo trattato con saxagliptin o dapagliflozin a 24 settimane (vedere Tabella 3).

Tabella 3. HbA1c alla Settimana 24 nello studio con controllo attivo che ha confrontato l'associazione di saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg aggiunti contemporaneamente a metformina con saxagliptin 5 mg o dapagliflozin 10 mg più metformina

Parametro di efficacia	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformina N = 179 [†]	Saxagliptin 5 mg + metformina N = 176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformina N = 179 [†]
HbA1c (%) alla settimana 24*			
Basale (media)	8,93	9,03	8,87
Variazione rispetto al basale (media corretta [‡]) (intervallo di confidenza [IC] al 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Differenza rispetto a saxagliptin + metformina (media corretta [‡]) (IC al 95%)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Differenza rispetto a dapagliflozin + metformina (media corretta [‡]) (IC al 95%)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = misure longitudinali ripetute usando i valori precedenti alla terapia di salvataggio.

[†] Pazienti randomizzati e trattati.

[‡] Media dei minimi quadrati corretta per il valore basale.

[§] Valore $p < 0,0001$.

[¶] Valore $p = 0,0166$.

La maggior parte dei pazienti in questo studio presentava un valore basale di HbA1c $> 8\%$ (vedere Tabella 4). L'associazione di saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in aggiunta a metformina ha dimostrato in maniera sistematica maggiori riduzioni nei livelli di HbA1c a prescindere dal livello basale di HbA1c rispetto a saxagliptin 5 mg o dapagliflozin 10 mg da soli aggiunti alla metformina. In

un'analisi di sottogruppo separata pre-specificata, le riduzioni medie nei livelli di HbA1c rispetto al valore basale erano generalmente maggiori nei pazienti con valori basali di HbA1c più alti.

Tabella 4. Analisi di sottogruppo dei livelli di HbA1c in base al valore basale di HbA1c alla settimana 24 nei soggetti randomizzati

Trattamenti	Variazione media corretta rispetto al basale in base al valore basale di HbA1c		
	<8,0%	da ≥8% a <9,0%	≥9,0%
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformina Variazione media corretta rispetto al basale (IC al 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)
Saxagliptin + Metformina Variazione media corretta rispetto al basale (IC al 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)
Dapagliflozin + Metformina Variazione media corretta rispetto al basale (IC al 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 = numero di soggetti con basale non mancante e un valore alla settimana 24.

Percentuale di pazienti che raggiungono valori di HbA1c <7%

Il 41,4% (IC al 95% [34,5; 48,2]) dei pazienti nel gruppo di associazione con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg ha raggiunto livelli di HbA1c inferiori al 7% rispetto al 18,3% (IC al 95% [13,0; 23,5]) dei pazienti nel gruppo con saxagliptin 5 mg e al 22,2% (IC al 95% [16,1; 28,3]) dei pazienti nel gruppo con dapagliflozin 10 mg alla settimana 24.

Terapia con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg rispetto a glimepiride in pazienti con controllo inadeguato in terapia con metformina

Uno studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con controllo attivo, a gruppi paralleli con un'estensione in cieco di 104 settimane ha confrontato saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina una volta al giorno rispetto a glimepiride (una sulfanilurea) titolato da 1 fino a 6 mg in aggiunta al placebo con metformina in pazienti affetti da DMT2 con controllo glicemico inadeguato ($HbA1c \geq 7,5\%$ e $\leq 10,5\%$) in monoterapia con metformina. La dose dei pazienti in terapia con glimepiride/placebo è stata aumentata a partire da almeno 1 mg al giorno nell'arco di 12 settimane fino al raggiungimento dell'effetto glicemico ottimale (FPG <6,1 mmol/l) o della massima dose tollerabile. Successivamente, la dose di glimepiride/placebo è stata mantenuta costante, esclusa una riduzione per prevenire l'ipoglicemia.

Alla settimana 52, la variazione media aggiustata di HbA1c rispetto al basale era -1,35% per saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più il gruppo metformina (N = 218), rispetto a -0,98% per il gruppo glimepiride più metformina (N = 212) (differenza -0,37%, IC 95% [-0,57; -0,18], p <0,001).

Terapia con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg rispetto a insulina glargine in pazienti con controllo inadeguato in terapia con metformina con o senza sulfanilurea

Uno studio di 24 settimane, randomizzato, in aperto, controllato con controllo attivo, a gruppi paralleli con un'estensione di 28 settimane ha confrontato saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg somministrati per via orale una volta al giorno più metformina, con o senza una sulfanilurea, rispetto alla somministrazione sottocutanea di insulina glargine titolata in aggiunta alla metformina con o

senza una sulfanilurea in pazienti affetti da DMT2 con controllo glicemico inadeguato (HbA1c $\geq 8,0\%$ e $\leq 12,0\%$).

Alla settimana 24, la variazione media aggiustata di HbA1c rispetto al basale era $-1,67\%$ per saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina con o senza gruppo SU (N = 319), che non era inferiore alla variazione di $-1,54\%$ nell'insulina glargine più metformina con o senza gruppo SU (N = 312) (differenza $-0,13\%$, IC al 95% [-0,30; 0,03]).

Peso corporeo

La terapia di associazione con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg rispetto a glimepiride in pazienti affetti da DMT2 con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina ha determinato una differenza significativa nella variazione media del peso corporeo alla settimana 52. La variazione media corretta rispetto al basale era di $-3,11$ kg (IC al 95% [-3,65; -2,57]) per il gruppo trattato con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina, e $0,95$ kg (IC al 95% [0,38; 1,51]) per il gruppo trattato con glimepiride più metformina. La differenza nel peso corporeo medio tra i gruppi di trattamento era di $-4,06$ kg (IC al 95% [-4,84; -3,28]; $p < 0,001$) alla settimana 52.

L'associazione di saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina, con o senza una sulfanilurea, rispetto al trattamento con insulina glargine e metformina, con o senza una SU, ha determinato una differenza significativa nella variazione del peso corporeo alla settimana 24. La variazione media rispetto al basale era di $-1,50$ kg (IC al 95% [-1,89; -1,11]) per il gruppo trattato con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina, rispetto a $2,14$ kg (IC al 95% [1,75; 2,54]) per il gruppo trattato con insulina glargine più metformina. La differenza nel peso corporeo medio tra i gruppi di trattamento era di $-3,64$ kg (IC al 95% [-4,20; -3,09]; $p < 0,001$).

Nello studio dell'aggiunta concomitante di saxagliptin e dapagliflozin, la variazione media corretta rispetto al basale nel peso corporeo alla settimana 24 (escludendo i dati acquisiti dopo la terapia di salvataggio) era di $-2,05$ kg (IC al 95% [-2,52; -1,58]) nel gruppo trattato con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina e $-2,39$ kg (IC al 95% [-2,87; -1,91]) nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più metformina, mentre il gruppo trattato con saxagliptin 5 mg più metformina non presentava alcuna variazione ($0,00$ kg) (IC al 95% [-0,48; 0,49]).

Pressione sanguigna

Negli studi MB102129 e CV181168, il trattamento con Qtrilmet ha determinato una variazione rispetto al basale nella pressione sanguigna sistolica compresa tra $-1,3$ e $-2,2$ mmHg e nella pressione sanguigna diastolica compresa tra $-0,5$ e $-1,2$ mmHg, dovuta a un lieve effetto diuretico di Qtrilmet. I modesti effetti di riduzione della pressione sanguigna erano costanti nel tempo e un numero simile di pazienti presentava una BP sistolica < 130 mmHg o BP diastolica < 80 mmHg alla settimana 24 in tutti i gruppi di trattamento.

Nello studio che ha messo a confronto la terapia concomitante di saxagliptin e dapagliflozin con glimepiride in pazienti con controllo inadeguato in monoterapia con metformina, la riduzione nella pressione sanguigna sistolica alla settimana 52 nel gruppo trattato con saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg più metformina ($-2,6$ mmHg; IC al 95% [-4,4; -0,8]) era maggiore rispetto al gruppo trattato con glimepiride più metformina ($1,0$ mmHg; IC al 95% [-0,9; 2,9]). La differenza nella pressione sanguigna sistolica (SBP) tra i gruppi di trattamento era di $-3,6$ mmHg (IC al 95% [-6,3; -1,0]; $p = 0,007$).

Sicurezza cardiovascolare

Nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, eventi cardiovascolari (CV) che sono stati validati e confermati come eventi CV sono stati segnalati in un totale dell'1,0% dei soggetti nel gruppo trattato con saxagliptin e dapagliflozin più metformina, 0,6% nel gruppo trattato con saxagliptin più metformina e 0,9% nel gruppo trattato con dapagliflozin più metformina.

Metformina

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo glicemico intensivo nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati relativi a pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento della sola dieta ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) rispetto al gruppo con la sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p = 0,0023$, e rispetto ai gruppi di associazione con sulfaniluree e di monoterapia con insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p = 0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, $p = 0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: 13,5 eventi/1.000 anni-paziente per metformina rispetto 20,6 eventi/1.000 anni-paziente per il gruppo con la sola dieta ($p = 0,011$), e rispetto 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p = 0,021$) per i gruppi di associazione con sulfaniluree e di monoterapia con insulina;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p = 0,01$).

Valutazione degli esiti vascolari con saxagliptin registrati in pazienti con diabete mellito - studio sulla trombolisi nell'infarto miocardico (SAVOR)

SAVOR era una sperimentazione sugli esiti CV condotta in 16.492 pazienti con HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 12\%$ (12.959 con malattia CV accertata; 3.533 solo con fattori di rischio multipli) che sono stati randomizzati a saxagliptin ($n = 8.280$) o placebo ($n = 8.212$) aggiunto agli standard di cura regionali per HbA1c e fattori di rischio CV. La popolazione di studio comprendeva soggetti di età ≥ 65 anni ($n = 8.561$) e ≥ 75 anni ($n = 2.330$), con funzionalità renale normale o compromissione renale lieve ($n = 13.916$) oltre che quelli con compromissione renale moderata ($n = 2.240$) o grave ($n = 336$).

L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) era un endpoint composito costituito da tempo alla prima insorgenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi avversi CV maggiori (MACE): decesso CV, infarto miocardico non fatale, oppure ictus ischemico non fatale.

Dopo un follow-up medio di 2 anni, la sperimentazione ha raggiunto il suo endpoint primario di sicurezza dimostrando che saxagliptin non aumenta il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al placebo quando aggiunto all'attuale terapia di base.

Non è stato osservato alcun beneficio per i MACE o la mortalità per qualsiasi causa.

Un componente dell'endpoint composito secondario, ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca, si è verificato ad un tasso maggiore nel gruppo con saxagliptin (3,5%) rispetto al gruppo placebo (2,8%), con significatività statistica nominale in favore del placebo [rapporto di rischio (HR) = 1,27; (IC al 95% 1,07, 1,51); $p = 0,007$]. Non è stato possibile identificare in maniera definitiva fattori predittivi clinicamente rilevanti di un aumento del rischio relativo associato al trattamento con saxagliptin. È stato possibile identificare i soggetti a più alto rischio di ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca, a prescindere dall'assegnazione del trattamento, in base a fattori di rischio noti per insufficienza cardiaca, come anamnesi basale di insufficienza cardiaca o compromissione della funzionalità renale. Tuttavia, i soggetti in terapia con saxagliptin con un'anamnesi di insufficienza cardiaca o compromissione della funzionalità renale al basale non presentavano un maggior rischio rispetto al placebo per gli endpoint compositi primario o secondario o la mortalità per qualsiasi causa.

Un altro endpoint secondario, la mortalità per qualsiasi causa, si è verificato ad un tasso del 5,1% nel gruppo con saxagliptin e del 4,6% nel gruppo placebo. I decessi CV erano bilanciati tra i gruppi di trattamento. È stato riscontrato uno squilibrio numerico nei casi di decesso non CV, con più eventi durante la terapia con saxagliptin (1,8%) rispetto al placebo (1,4%) [HR = 1,27; (IC al 95%: 1,00; 1,62); $p = 0,051$].

Dapagliflozin

È stata condotta una metanalisi degli eventi cardiovascolari nel programma clinico. Nel programma di sviluppo clinico, il 34,4% dei soggetti presentava un'anamnesi di malattia cardiovascolare (esclusa ipertensione) al basale e il 67,9% presentava ipertensione. Il rapporto di rischio relativo al confronto tra dapagliflozin e il prodotto di confronto era dello 0,79 (IC al 95%: 0,58; 1,07), il che indica che in questa analisi dapagliflozin non è associato a un aumento del rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Decesso cardiovascolare, infarto miocardico (IM) e ictus sono stati osservati con un rapporto di rischio dello 0,77 (IC al 95%: 0,54; 1,10).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Qtrilmet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stata confermata la bioequivalenza tra le compresse di Qtrilmet e i singoli componenti (metformina a rilascio modificato, saxagliptin e dapagliflozin) in soggetti sani quando somministrato a stomaco pieno.

Assorbimento

Metformina: dopo una singola dose orale di metformina a rilascio prolungato sotto forma di compressa, la C_{max} viene raggiunta con un valore mediano di 7 ore e un intervallo di 4-8 ore. Il grado di assorbimento della metformina (misurato mediante l'AUC) da compresse di metformina a rilascio prolungato aumenta di circa il 50% quando somministrato con cibo. Non è stato osservato alcun effetto del cibo sulla C_{max} e T_{max} della metformina.

Saxagliptin: Saxagliptin veniva rapidamente assorbito dopo somministrazione orale a digiuno, con concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di saxagliptin e del suo principale metabolita raggiunte entro 2 e 4 ore (T_{max}), rispettivamente. I valori di C_{max} e AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita aumentavano proporzionalmente con l'incremento della dose di saxagliptin, e tale dose-proporzionalità è stata osservata a dosi fino a 400 mg. Dopo un'unica dose orale di saxagliptin da 5 mg somministrata a soggetti sani, i valori dell'AUC plasmatica media di saxagliptin e del suo principale metabolita erano rispettivamente pari a 78 ng h/ml e 214 ng h/ml. I corrispondenti valori della C_{max} plasmatica erano rispettivamente pari a 24 ng/ml e 47 ng/ml. I coefficienti di variazione intra-soggetto per la C_{max} e l'AUC di saxagliptin erano inferiori al 12%.

Dapagliflozin: Dapagliflozin veniva assorbito in maniera rapida ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin venivano raggiunte generalmente entro 2 ore dopo la somministrazione a digiuno. I valori della media geometrica di C_{max} e AUC_t allo stato stazionario di dapagliflozin dopo dosi giornaliere di dapagliflozin da 10 mg erano rispettivamente pari a 158 ng/ml e 628 ng h/ml. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%. Il cibo esercita effetti relativamente modesti sulla farmacocinetica di dapagliflozin nei soggetti sani. La somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi riduce la C_{max} di dapagliflozin fino al 50% e prolunga il T_{max} di circa 1 ora, ma non altera l'AUC rispetto alla somministrazione a digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative.

Distribuzione

Metformina: il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e compare quasi contemporaneamente. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento secondario di distribuzione. Il volume di distribuzione (V_d) medio variava tra 63 e 276 L.

Saxagliptin: il legame proteico *in vitro* di saxagliptin e del suo principale metabolita nel siero umano è trascurabile. Pertanto, variazioni nei livelli delle proteine ematiche in vari stati della malattia (ad es. compromissione renale o epatica) non dovrebbero alterare la disponibilità di saxagliptin. Il volume di distribuzione di saxagliptin era di 205 L.

Dapagliflozin: dapagliflozin è per circa il 91% legato alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è risultato alterato in vari stati della malattia (ad es. compromissione renale o epatica). Il volume di distribuzione medio di dapagliflozin allo stato stazionario era di 118 L.

Biotrasformazione

Metformina: la metformina viene escreta immodificata nell'urina. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Saxagliptin: la biotrasformazione di saxagliptin è mediata principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il principale metabolita attivo di saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, è anch'esso un inibitore competitivo, selettivo e reversibile della DPP-4, con una potenza pari alla metà di quella di saxagliptin.

Negli studi *in vitro*, saxagliptin e il suo metabolita principale non hanno né inibito CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, né indotto CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4.

Dapagliflozin: dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, producendo prevalentemente dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o altri metaboliti non contribuiscono agli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata dalla UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il metabolismo mediato da CYP rappresenta una via di eliminazione secondaria negli esseri umani.

Negli studi *in vitro*, dapagliflozin non ha né inibito il citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, dapagliflozin non dovrebbe alterare la clearance metabolica di medicinali somministrati contemporaneamente che vengono metabolizzati da questi enzimi.

Eliminazione

Metformina: la clearance renale della metformina è >400 mL/min, il che indica che la metformina viene eliminata mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Dopo una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore.

Saxagliptin: i valori relativi all'emivita terminale plasmatica media ($t_{1/2}$) di saxagliptin e del suo metabolita principale sono rispettivamente pari a 2,5 e 3,1 ore, e il valore $t_{1/2}$ medio per l'inibizione della DPP-4 nel plasma era di 26,9 ore. Saxagliptin viene eliminato sia per via renale che epatica. Dopo una singola dose di 50 mg di ^{14}C -saxagliptin, il 24%, il 36% e il 75% della dose è stato escreto nelle urine come saxagliptin, il suo metabolita attivo e radioattività totale, rispettivamente. La clearance renale media di saxagliptin (~230 mL/min) è risultata maggiore rispetto alla velocità media di filtrazione glomerulare stimata (~120 mL/min), il che suggerisce una certa escrezione renale attiva.

Dapagliflozin: l'emivita terminale plasmatica media ($t_{1/2}$) per dapagliflozin era di 12,9 ore dopo una singola dose orale di dapagliflozin 10 mg somministrata a soggetti sani. La clearance sistemica totale media di dapagliflozin somministrato per via endovenosa era di 207 mL/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti vengono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con una percentuale di dapagliflozin inalterato inferiore al 2%.

Linearità

Metformina: allo stato stazionario, l'AUC e la C_{max} sono meno che proporzionali alla dose per la metformina a rilascio prolungato entro l'intervallo compreso tra 500 e 2.000 mg quando somministrata una volta al giorno.

Saxagliptin: la C_{max} e l'AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita aumentavano proporzionalmente alla dose di saxagliptin. Non è stato osservato alcun accumulo apprezzabile di saxagliptin o del suo principale metabolita dopo somministrazione giornaliera ripetuta a qualsiasi livello di dose. Non è stata osservata alcuna dipendenza dalla dose e dal tempo nella clearance di saxagliptin e del suo principale metabolita nell'arco di 14 giorni di somministrazione una volta al giorno con saxagliptin a dosi comprese tra 2,5 mg e 400 mg.

Dapagliflozin: l'esposizione di dapagliflozin aumentava proporzionalmente all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo compreso tra 0,1 e 500 mg e la sua farmacocinetica non ha subito variazioni temporali dopo ripetute somministrazioni giornaliere per un massimo di 24 settimane.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Metformina: i dati disponibili nei soggetti con compromissione renale moderata sono scarsi e non è stato possibile proporre alcuna stima affidabile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto a soggetti con funzionalità renale nella norma. In pazienti con funzionalità renale ridotta, l'emivita plasmatica ed ematica della metformina risulta prolungata e la clearance renale è ridotta, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Saxagliptin: dopo una dose singola di saxagliptin somministrata a soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave (o ESRD) classificati in base alla clearance della creatinina, i valori medi dell'AUC di saxagliptin erano rispettivamente 1,2 e fino a 2,1 e 4,5 volte più elevati rispetto ai valori dell'AUC osservati nei soggetti con funzionalità renale nella norma. Anche i valori dell'AUC di 5-OH-saxagliptin risultavano aumentati. Il grado di compromissione renale non ha influenzato la C_{max} di saxagliptin o del suo principale metabolita.

Dapagliflozin: allo stato stazionario (dapagliflozin 20 mg una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o grave (come determinato in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) presentavano esposizioni sistemiche medie di dapagliflozin rispettivamente del 32%, 60% e 87% più alte rispetto a quelle di soggetti con diabete mellito di tipo 2 e funzionalità renale nella norma. L'escrezione urinaria di glucosio allo stato stazionario nelle 24 ore dipendeva significativamente dalla funzionalità renale e 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno venivano escreti rispettivamente da soggetti con diabete mellito di tipo 2 e funzionalità renale nella norma o compromissione renale lieve, moderata o grave. L'impatto dell'emodialisi sull'esposizione di dapagliflozin non è noto.

Compromissione epatica

Metformina cloridrato: non è stato condotto alcuno studio sulla farmacocinetica della metformina in pazienti con compromissione epatica.

Saxagliptin: nei soggetti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A), moderata (Classe Child-Pugh B) o grave (Classe Child-Pugh C), le esposizioni a saxagliptin erano rispettivamente 1,1-, 1,4- e 1,8- volte più elevate e le esposizioni a BMS-510849 (metabolita di saxagliptin) erano rispettivamente del 22%, 7% e 33% più basse di quelle osservate nei soggetti sani.

Dapagliflozin: nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Classi Child-Pugh A e B), i valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% più alti di quelli

osservati nei corrispondenti soggetti di controllo sani. Tali differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei soggetti con compromissione epatica grave (Classe Child-Pugh C), i valori medi della C_{max} e dell'AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e 67% più alti di quelli osservati nei corrispondenti controlli sani.

Anziani

Metformina cloridrato: pochi dati acquisiti da studi controllati sulla farmacocinetica di metformina in soggetti anziani sani suggeriscono che la clearance plasmatica totale della metformina è ridotta, l'emivita è prolungata e la C_{max} aumentata rispetto a soggetti giovani sani. Da questi dati, sembra che la variazione nella farmacocinetica della metformina con l'invecchiamento possa essere spiegata principalmente con una variazione nella funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Saxagliptin: i pazienti anziani (65-80 anni) presentavano un'AUC di saxagliptin di circa il 60% più alta che nei pazienti giovani (18-40 anni). Tale riscontro non è considerato clinicamente significativo.

Dapagliflozin: nei soggetti fino a 70 anni non vi è alcun aumento clinicamente significativo nell'esposizione esclusivamente in base all'età. Tuttavia, è possibile aspettarsi un aumento dell'esposizione a causa della diminuzione della funzionalità renale correlata all'età. Non vi sono dati sufficienti per trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età >70 anni.

Sesso

Metformina cloridrato: i parametri farmacocinetici della metformina non differivano significativamente tra soggetti normali e pazienti con diabete di tipo 2 quando analizzati in base al sesso (uomini = 19, donne = 16). Allo stesso modo, in studi clinici controllati in pazienti con diabete di tipo 2, l'effetto antiperglicemico della metformina era comparabile negli uomini e nelle donne.

Saxagliptin: le donne presentavano valori di esposizione sistemica a saxagliptin più alti di circa il 25%. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di saxagliptin tra uomini e donne.

Dapagliflozin: L'AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata essere circa il 22% più alta che negli uomini.

Razza

Metformina cloridrato: non sono stati condotti studi sui parametri farmacocinetici della metformina in base alla razza.

Saxagliptin: la razza non è stata identificata come una covariata statisticamente significativa sulla clearance apparente di saxagliptin e del suo metabolita.

Dapagliflozin: non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra le razze caucasica, nera o asiatica.

Peso corporeo

Saxagliptin: il peso corporeo ha esercitato un impatto minore e clinicamente non significativo sull'esposizione di saxagliptin. Le donne presentavano valori di esposizione sistemica a saxagliptin di circa il 25% più alti e tale differenza non è considerata clinicamente rilevante.

Dapagliflozin: è stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuiva con l'aumento di peso. Di conseguenza, i pazienti a basso peso potrebbero presentare un'esposizione leggermente aumentata e i pazienti ad alto peso un'esposizione leggermente ridotta. Tuttavia, le differenze nell'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici di metformina, saxagliptin o dapagliflozin non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità o potenziale cancerogeno.

Saxagliptin: Saxagliptin ha causato lesioni cutanee reversibili (croste, ulcere e necrosi) alle estremità (coda, dita, scroto e/o naso) in scimmie cynomolgus. Il livello senza effetti osservati (NOEL) per le lesioni è rispettivamente 1 e 2 volte l'esposizione umana di saxagliptin e del suo principale metabolita alla dose raccomandata per l'uomo (RHD) di 5 mg/giorno. La rilevanza clinica delle lesioni cutanee non è nota e nell'uomo non sono state osservate lesioni cutanee.

Riscontri immuno-correlati di iperplasia linfoide minima e non progressiva a livello di milza, linfonodi e midollo osseo senza sequele avverse sono stati riportati in tutte le specie testate a esposizioni a partire da 7 volte la RHD.

Saxagliptin ha prodotto tossicità gastrointestinale nei cani, compresa la presenza di sangue/muco nelle feci ed enteropatia a dosi più elevate con un NOEL 4 e 2 volte l'esposizione umana per saxagliptin e il suo principale metabolita, rispettivamente, alla RHD. L'effetto sul peso corporeo dei cuccioli è stato riscontrato fino al giorno post-natale 92 e 120 negli esemplari di sesso maschile e femminile, rispettivamente.

Non sono stati condotti studi non clinici sull'associazione di metformina/saxagliptin/dapagliflozin.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Metformina: gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale.

Saxagliptin: saxagliptin ha effetti sulla fertilità in maschi e femmine di ratto a dosi elevate che hanno prodotti segni evidenti di tossicità. Saxagliptin non è risultato teratogeno a qualsiasi dose valutata nei ratti o nei conigli. Ad alte dosi nei ratti, saxagliptin ha determinato una riduzione dell'ossificazione (un ritardo dello sviluppo) della pelvi fetale e una riduzione del peso corporeo fetale (in presenza di tossicità materna), con un NOEL pari rispettivamente a 303 e 30 volte l'esposizione umana per saxagliptin e il suo principale metabolita alla RHD. Nei conigli, gli effetti di saxagliptin erano limitati a variazioni scheletriche minori osservate solo a dosi tossiche per la madre (NOEL pari rispettivamente a 158 e 224 volte l'esposizione umana per saxagliptin e il suo principale metabolita alla RHD). In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, saxagliptin ha determinato una riduzione del peso fetale a dosi tossiche per la madre, con un NOEL pari rispettivamente a 488 e 45 volte l'esposizione umana per saxagliptin e il suo principale metabolita alla RHD. L'effetto sul peso corporeo dei cuccioli è stato riscontrato fino al giorno post-natale 92 e 120 negli esemplari di sesso maschile e femminile, rispettivamente.

Dapagliflozin: la somministrazione diretta di dapagliflozin a giovani ratti appena svezzati e l'esposizione indiretta durante la gravidanza avanzata (corrispondente al secondo e terzo trimestre di gravidanza in relazione alla maturazione renale umana) e l'allattamento sono ciascuna associata a un aumento dell'incidenza e/o della gravità di dilatazioni a livello della pelvi e dei tubuli renali nella prole.

In uno studio condotto su esemplari giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente ai giovani ratti dal 21° fino al 90° giorno post-natale, le dilatazioni a livello della pelvi e dei tubuli renali (con aumenti del peso renale e ingrossamento macroscopico del rene correlati alla dose) sono state riportate a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥ 15 volte la dose umana massima raccomandata. Le dilatazioni a livello della pelvi e dei tubuli renali osservate negli animali giovani non si sono risolte completamente nell'arco del periodo di recupero di circa 1 mese.

Dapagliflozin è stato somministrato a femmine di ratto gravide dal 6° giorno gestazionale fino al 21° e i cuccioli sono stati indirettamente esposti *in utero* e per tutta la durata dell'allattamento. Nella prole adulta di madri trattate è stato riscontrato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale, sebbene solo alla dose massima testata (a esposizioni materne e della prole rispettivamente pari a 1.415 volte e 137 volte i valori umani alla dose massima raccomandata per l'uomo [MRHD]). Altre tossicità sullo sviluppo erano limitate a riduzioni del peso corporeo nella prole correlate alla dose, osservate solo a dosi ≥ 15 mg/kg/giorno (esposizioni della prole ≥ 29 volte i valori alla MRHD). La tossicità materna risultava evidente solo alla dose massima testata e limitata a riduzioni temporanee nel peso corporeo e nel consumo di cibo alla dose. Il NOAEL per la tossicità sullo sviluppo è associato a un'esposizione sistemica materna 19 volte i valori umani alla MRHD.

In altri studi sullo sviluppo embrio-fetale nei conigli, dapagliflozin non ha causato né tossicità materna né tossicità sullo sviluppo a qualsiasi dose testata; la dose massima testata corrispondeva a un'esposizione sistemica di 1.191 volte la MRHD. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato né embriofetale né teratogeno a livelli di esposizione fino a 1.441 volte i valori umani alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Sodio caramelloso (E466)
Crospovidone (E1202)
Ipromellosa (E464)
Lattosio
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460i)
Silice, tipo dentale (E551)

Film di rivestimento

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Macrogol (E1521)
Alcol polivinilico (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Macrogol (E1521)
Alcol polivinilico (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Talco (E553b)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

Periodo di validità: 2 anni

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio:

Periodo di validità: 30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/alluminio

Confezioni da 14, 28, 56 e 196 compresse a rilascio modificato in blister calendarizzato.

Confezioni da 14, 28, 56, 60 e 196 compresse a rilascio modificato in blister.

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio

Confezioni da 14, 28, 56, 60 e 196 compresse a rilascio modificato in blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Blister in PVC/PCTFE/alluminio

EU/1/19/1401/001 14 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/002 28 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/003 56 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/004 60 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/005 196 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/006 14 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

EU/1/19/1401/007 28 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

EU/1/19/1401/008 56 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

EU/1/19/1401/009 196 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio

EU/1/19/1401/010 14 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/011 28 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/012 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/013 60 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/014 196 compresse a rilascio modificato

Otrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato

Blister in PVC/PCTFE/alluminio

EU/1/19/1401/015 14 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/016 28 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/017 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/018 60 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/019 196 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/020 14 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)
EU/1/19/1401/021 28 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)
EU/1/19/1401/022 56 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)
EU/1/19/1401/023 196 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio

EU/1/19/1401/024 14 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/025 28 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/026 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/027 60 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/028 196 compresse a rilascio modificato

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato
metformina cloridrato/saxagliptin/dapagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 850 mg di metformina cloridrato, saxagliptin cloridrato equivalente a 2,5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse a rilascio modificato

14 compresse a rilascio modificato
28 compresse a rilascio modificato
56 compresse a rilascio modificato
60 compresse a rilascio modificato
196 Compresse a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

EU/1/19/1401/001 14 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/002 28 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/003 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/004 60 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/005 196 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/006 14 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)
EU/1/19/1401/007 28 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)
EU/1/19/1401/008 56 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)
EU/1/19/1401/009 196 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio:

EU/1/19/1401/010 14 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/011 28 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/012 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/013 60 compresse a rilascio modificato
EU/1/19/1401/014 196 compresse a rilascio modificato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse
metformina HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIZZATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse
metformina HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato
metformina cloridrato/saxagliptin/dapagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 1.000 mg di metformina cloridrato, saxagliptin cloridrato equivalente a 2,5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse a rilascio modificato

14 compresse a rilascio modificato
28 compresse a rilascio modificato
56 compresse a rilascio modificato
60 compresse a rilascio modificato
196 compresse a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

EU/1/19/1401/015 14 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/016 28 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/017 56 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/018 60 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/019 196 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/020 14 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

EU/1/19/1401/021 28 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

EU/1/19/1401/022 56 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

EU/1/19/1401/023 196 compresse a rilascio modificato (blister calendarizzato)

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio:

EU/1/19/1401/024 14 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/025 28 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/026 56 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/027 60 compresse a rilascio modificato

EU/1/19/1401/028 196 compresse a rilascio modificato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse
metformina HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIZZATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse
metformina HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato
metformina cloridrato/saxagliptin/dapagliflozin

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Qtrilmet e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Qtrilmet
3. Come prendere Qtrilmet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Qtrilmet
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Qtrilmet e a cosa serve

Qtrilmet contiene i principi attivi metformina, saxagliptin, e dapagliflozin. Ciascuno appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati "anti diabetici orali". Questi farmaci vengono assunti per bocca per trattare il diabete e ciascuna delle sostanze attive agisce in modo diverso nel trattare la patologia.

Questo medicinale è per il trattamento di un tipo di diabete chiamato "diabete di tipo 2". Quando si soffre di diabete di tipo 2, il pancreas non produce sufficiente insulina oppure l'organismo non è in grado di utilizzare correttamente l'insulina che produce. Ciò porta a un livello elevato di zucchero (glucosio) nel sangue. I tre farmaci contenuti in Qtrilmet riducono la quantità di zucchero nel sangue facendo sì che venga assorbito nelle cellule o eliminato dall'organismo nelle urine.

Qtrilmet viene somministrato solo a pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni. Viene utilizzato se altri farmaci antidiabetici per via orale, assieme a dieta ed esercizio fisico, non riescono a controllare il diabete in maniera sufficiente. Viene assunto da solo oppure può essere associato con un diverso tipo di farmaco antidiabetico chiamato sulfanilurea.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Qtrilmet

Non prenda Qtrilmet :

- se è allergico a metformina, saxagliptin, dapagliflozin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha avuto una reazione allergica grave ad alcuni altri medicinali usati per controllare il livello di zucchero nel sangue, nello specifico:
 - o "gliptine" (o inibitori della DPP-4), come alogliptin, linagliptin e sitagliptin, oppure
 - o "gliflozine" (o inibitori di SGLT2), come canagliflozin ed empagliflozin.
- se soffre di diabete non controllato, con:
 - o iperglicemia grave (livelli molto alti di glucosio nel sangue)

- nausea, vomito, diarrea, rapida perdita di peso
- acidosi lattica (vedere “Rischio di acidosi lattica” di seguito)
- chetoacidosi, in cui sostanze chiamate “corpi chetonici” si accumulano nel sangue, che può portare a un pre-coma diabetico. I sintomi includono dolore allo stomaco, respirazione profonda e rapida, sonnolenza o respiro caratterizzato da un insolito odore dolciastro.
- se ha mai avuto un coma diabetico;
- se presenta una funzionalità renale gravemente ridotta;
- se ha una grave infezione;
- se ha perso molta acqua dal corpo (disidratazione) a seguito di una diarrea prolungata o intensa o se ha vomitato più volte di seguito (vedere “Avvertenze e precauzioni” di seguito);
- se ha avuto recentemente un attacco di cuore o soffre di insufficienza cardiaca, gravi problemi circolatori o difficoltà di respirazione;
- se soffre di problemi al fegato;
- se beve molto alcol, ogni giorno o solo saltuariamente (vedere il paragrafo “Qtrilmet con alcol”).

Non prenda Qtrilmet se una qualsiasi delle condizioni descritte è valida per Lei. Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di assumere Qtrilmet.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Qtrilmet e durante il trattamento:

- se manifesta vomito, mal di stomaco (dolore addominale), crampi muscolari, sensazione generale malessere con grave affaticamento, difficoltà di respirazione, riduzione della temperatura corporea o battito cardiaco lento. Questi potrebbero essere sintomi di un effetto collaterale molto raro ma particolarmente serio chiamato **acidosi lattica**, che può verificarsi con Qtrilmet, in particolare se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di acidosi lattica aumenta anche in presenza di diabete non controllato, infezioni gravi, digiuno prolungato o assunzione di alcool, disidratazione (vedere ulteriori informazioni di seguito), problemi epatici e condizioni mediche in cui una parte del corpo riceve un ridotto apporto di ossigeno (come una grave malattia cardiaca acuta). **Smetta di prendere Qtrilmet e contatti un medico o si rechi immediatamente all’ospedale più vicino se manifesta sintomi di acidosi lattica**, in quanto questa condizione rappresenta un’emergenza medica che può portare al coma.
- se manifesta una rapida perdita di peso, sensazione di malessere o malessere, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respirazione profonda e accelerata, confusione, sonnolenza o stanchezza insolita, respiro caratterizzato da un odore dolciastro, un gusto dolce o metallico in bocca, oppure un odore diverso delle urine o del sudore. Questi possono essere sintomi di un’altra condizione rara ma molto seria e talvolta potenzialmente letale, nota come **chetoacidosi diabetica**. In questa condizione, i livelli di sostanze chiamate “corpi chetonici” aumentano nelle urine o nel sangue e questo fenomeno può essere rilevato con appositi esami. Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può aumentare in presenza di digiuno prolungato, consumo eccessivo di alcool, disidratazione, riduzioni improvvisate della dose di insulina, intervento chirurgico maggiore o malattia grave (condizioni che aumentano il fabbisogno di insulina dell’organismo). **Smetta di prendere Qtrilmet e contatti un medico o si rechi immediatamente all’ospedale più vicino se manifesta alcuni dei sintomi di chetoacidosi diabetica, in quanto questa condizione rappresenta un’emergenza medica.**
- se perde molti liquidi corporei, come in caso di vomito intenso, diarrea, febbre, nausea (sensazione di malessere), aumento della sudorazione con il calore o se non è in grado di mangiare e di bere. **Smetta di prendere Qtrilmet per un breve intervallo di tempo se presenta una condizione che provoca disidratazione** e si rivolga al medico per sapere cosa fare e quando iniziare a prendere nuovamente Qtrilmet;
- se soffre di “diabete di tipo 1”. Qtrilmet non deve essere usato per trattare questa condizione.
- se ha o ha avuto una malattia del pancreas;
- se la sua funzionalità renale è ridotta o soffre di problemi al fegato;
- se la capacità del suo corpo di combattere le infezioni (immunità) è ridotta, come con una malattia come AIDS o a causa di farmaci che assume dopo un trapianto di organo;

- se ha mai avuto una grave reazione di ipersensibilità (allergica) o se i medici le hanno detto che potrebbe averne avuta una;
- se soffre o ha sofferto di gravi malattie cardiache;
- se presenta fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca, come problemi ai reni. Il medico la informerà dei segni e sintomi di insufficienza cardiaca. I sintomi possono includere respiro affannoso, rapido aumento di peso e gonfiore di caviglie o piedi (edema podalico). Presti attenzione a questi sintomi e si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se ne accusa uno qualsiasi;
- se soffre o ha sofferto di pressione sanguigna bassa (ipotensione);
- se presenta livelli molto alti di zucchero nel sangue che possono causare disidratazione (perdita eccessiva di liquidi corporei). I possibili segni della disidratazione sono riportati al paragrafo 4. Informi il medico prima di iniziare ad assumere Qtrilmet se manifesta uno qualsiasi di questi segni;
- se spesso contrae infezioni del tratto urinario o presenta una grave infezione del tratto urinario, incluse urosepsi o pielonefrite, che può causare febbre, brividi, sensazione di bruciore alla minzione (eliminazione dell'urina), sangue nelle urine e dolore alla schiena o al fianco. Avverta immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi;
- se ha forti dolori articolari;
- se assume pioglitazone per ridurre la glicemia. L'uso di Qtrilmet potrebbe non essere raccomandato.
- Se assume una di questi medicinali: glucocorticoidi, beta-2 agonisti, diuretici, carbamazepina, desametasone, fenobarbital, fenitoina e rifampicina poiché possono ridurre l'effetto di Qtrilmet (vedere "Altri medicinali e Qtrilmet").
- se ha un'età pari o superiore a 75 anni;
- se gli esami del sangue mostrano che la quantità di globuli rossi nel sangue è troppo elevata;

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Qtrilmet.

Interventi chirurgici e operazioni

Se ha bisogno di sottoporsi a un intervento chirurgico maggiore, deve interrompere l'assunzione di Qtrilmet durante e per un certo periodo di tempo dopo l'operazione. Il medico deciderà quando interrompere e quando ricominciare il trattamento con Qtrilmet.

Problemi alla pelle e ai piedi nel diabete

Lesioni cutanee, come ad esempio afte o ulcere, rappresentano una complicazione comune del diabete. Eruzioni cutanee possono verificarsi sia con saxagliptin che con dapagliflozin (vedere paragrafo 4). Segua le raccomandazioni per la cura della pelle fornite dal medico o infermiere. Contatti il medico se si verificano vescicole sulla pelle, potrebbe essere segno per una condizione chiamata pemfigoide bolloso. Il medico può chiederle di interrompere Qtrilmet.

È importante che esegua controlli regolari dei piedi e si attenga alle raccomandazioni sulla cura dei piedi fornite dall'operatore sanitario.

Informi immediatamente il medico se sviluppa una combinazione di sintomi di dolore, indolenzimento, rossore o gonfiore dei genitali o dello spazio tra i genitali e l'ano con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi potrebbero essere un segno di un'infezione rara ma grave, persino potenzialmente letale chiamata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, che distrugge il tessuto sotto la pelle. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.

Funzionalità renale

Dovrà sottoporsi a un esame del sangue per controllare il funzionamento dei reni prima di iniziare il trattamento e durante la terapia con questo medicinale. La funzionalità renale deve essere controllata almeno una volta ogni anno o più frequentemente se lei è in età avanzata o se manifesta un peggioramento della funzionalità renale.

Esame delle urine

Per la modalità di azione di Qtrilmet, le urine risulteranno positive alla presenza di zuccheri durante la terapia con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Qtrilmet non è raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Qtrilmet

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico prima di assumere Qtrilmet se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali che abbassano la pressione del sangue, tra cui inibitori dell'ACE (come enalapril o rampril), antagonisti del recettore dell'angiotensina II (come losartan o candesartan);
- insulina, sulfaniluree (come glimepiride) o pioglitazone che riducono il livello di zucchero nel sangue
- medicinali che aumentano la produzione di urina e abbassano la pressione sanguigna (diuretici). Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'assunzione di Qtrilmet. I possibili segni di una perdita eccessiva di liquidi dal corpo sono riportati nel paragrafo 4.
- medicinali che possono modificare la quantità di metformina nel sangue, specialmente se ha una funzionalità renale ridotta (come verapamil, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazolo, crizotinib o olaparib);
- se sta usando medicinali contenenti uno qualsiasi dei seguenti principi attivi:
 - o beta-2 agonisti utilizzati per il trattamento dell'asma;
 - o carbamazepina, fenobarbital o fenitoina (farmaci usati per prevenire crisi convulsive [attacchi] o alcuni tipi di dolore a lungo termine);
 - o cimetidina (usata per trattare problemi di stomaco);
 - o corticosteroidi come il desametasone, utilizzati per trattare l'infiammazione in malattie come asma e artrite;
 - o diltiazem, usato per trattare l'angina (dolore al torace) e la pressione sanguigna bassa;
 - o compresse di ketoconazolo- usate per il trattamento della sindrome di Cushing (quando il corpo produce un eccesso di cortisolo)
 - o rifampicina, un antibiotico usato per trattare alcune infezioni, come la tubercolosi;
 - o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene e celecoxib (un "inibitore di COX-2"), utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico prima di prendere Qtrilmet.

Se ha bisogno di ricevere un'iniezione di un mezzo di contrasto che contiene iodio radioattivo nel flusso sanguigno, per esempio nel contesto di una radiografia o scansione, dovrà interrompere l'assunzione di Qtrilmet prima o al momento dell'iniezione. Il medico deciderà quando dovrà interrompere e quando ricominciare il trattamento con Qtrilmet.

Qtrilmet con alcol

Eviti il consumo eccessivo di alcol mentre assume Qtrilmet poiché questo può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere "Avvertenze e precauzioni" e "Non prenda Qtrilmet se").

Gravidanza e allattamento

Qtrilmet non è raccomandato durante la gravidanza e il medico le chiederà di interrompere l'assunzione di questo medicinale se inizia una gravidanza o sta pianificando una gravidanza. Si rivolga al medico per avere informazioni su come controllare al meglio il livello di zucchero nel sangue durante la gravidanza.

Non deve usare Qtrilmet se sta di allattando o intende allattare al seno. La metformina passa nel latte materno in piccole quantità. Non è noto se saxagliptin e dapagliflozin passano nel latte materno. Si rivolga al medico prima di assumere questo medicinale se desidera allattare con latte materno o se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Qtrilmet non influisce sulla capacità di guidare o di utilizzare strumenti o macchinari. Tuttavia, se avverte capogiri quando prende Qtrilmet, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari. Inoltre, potrebbe essere pericoloso guidare veicoli o usare macchinari se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo (ipoglicemia), una condizione che può causare tremore, sudorazione, battito cardiaco accelerato, alterazioni della vista, mal di testa e stato confusionale.

Qtrilmet contiene lattosio

Qtrilmet contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Qtrilmet

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l’infermiere.

Quanto prenderne

Il medico prescriverà un dosaggio appropriato di Qtrilmet a seconda del livello di zucchero nel sangue e dei farmaci per il diabete che stava assumendo prima. La dose raccomandata è due compresse una volta al giorno.

La dose massima giornaliera raccomandata di Qtrilmet è metformina 2.000 mg, saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg.

Passaggio a Qtrilmet

Se sta già assumendo metformina, saxagliptin e dapagliflozin in compresse singole oppure saxagliptin e dapagliflozin come associazione insieme alla metformina, il medico potrebbe chiederle di passare a questo farmaco in maniera tale da dover assumere una sola compressa. Per evitare il sovradosaggio, non continui ad assumere le singole compresse separate di questi medicinali insieme a Qtrilmet.

Assunzione di questo medicinale

- Ingerisca le compresse intere con mezzo bicchiere d’acqua.
- Assuma le compresse con del cibo. Ciò al fine di ridurre il rischio di effetti collaterali per lo stomaco.
- Assuma le compresse all’incirca alla stessa ora ogni giorno.

Potrebbe notare dei residui dell’involucro delle compresse nelle feci. Questo è normale ed è ciò che rimane della compressa dopo che tutto il medicinale è stato rilasciato.

Il medico potrebbe prescriverle altri medicinali per ridurre la quantità di zucchero nel sangue. Si ricordi di assumere gli altri medicinali secondo la prescrizione medica. Questo aiuterà a ottenere i risultati migliori per la sua salute.

Dieta e attività fisica

Per controllare il diabete, deve seguire i consigli del medico relativi a dieta ed esercizio fisico, anche quando sta assumendo questo medicinale. In particolare, se sta seguendo una dieta per il controllo del peso in caso di diabete, continui a seguirla mentre assume Qtrilmet.

Se prende più Qtrilmet di quanto deve

Se prende un numero di compresse di Qtrilmet superiore al dovuto, si rivolga al medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale.

Il sovradosaggio può causare acidosi lattica (vedere paragrafi 2 e 4).

Se dimentica di prendere Qtrilmet

Che cosa fare se dimentica di prendere Qtrilmet in tempo.

- Se sono trascorse meno di 12 ore dal momento in cui avrebbe dovuto assumere la dose giornaliera, prenda una dose di Qtrilmet non appena se ne ricorda. Quindi prenda la dose successiva all'orario abituale.
- Se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui avrebbe dovuto assumere la dose giornaliera, salti la dose dimenticata. Quindi prenda la dose successiva all'orario abituale.
- Non prenda una dose doppia di Qtrilmet per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Qtrilmet

Non interrompa l'assunzione di Qtrilmet senza prima parlarne con il medico. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare senza questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni sintomi richiedono cure mediche immediate:

Smetta di prendere Qtrilmet e consulti immediatamente un medico se dovesse notare la presenza di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- **Grave reazione allergica (ipersensibilità)**, osservata raramente (può interessare fino a 1 persona su 1.000)
Sintomi di una reazione allergica grave:
 - o eruzione cutanea
 - o macchie gonfie rosse sulla pelle (orticaria)
 - o gonfiore di viso, labbra, lingua e gola che può causare difficoltà nella respirazione o deglutizione.Il medico potrebbe prescrivere un farmaco per trattare la reazione allergica e sostituire il farmaco per il diabete.
- **Acidosi lattica**, osservata molto raramente (può interessare fino a 1 persona su 10.000)
Qtrilmet può causare un effetto collaterale molto raro ma particolarmente grave chiamato acidosi lattica.
I sintomi dell'acidosi lattica includono:
 - o vomito
 - o mal di stomaco (dolore addominale)
 - o crampi muscolari
 - o sensazione generale di malessere con affaticamento intenso
 - o difficoltà respiratoria
 - o riduzione della temperatura corporea e battito cardiaco lento

Se ciò dovesse accadere, deve **interrompere l'assunzione di Qtrilmet e rivolgersi a un medico o recarsi immediatamente all'ospedale più vicino**, in quanto l'acidosi lattica può portare al coma.

- **Pancreatite**, osservata poco frequentemente (può interessare fino a 1 persona su 100)
Segni di pancreatite:
 - grave e persistente dolore nell'addome (area dello stomaco) che potrebbe estendersi fino alla schiena
 - nausea e vomito.

- **Disidratazione (perdita di una quantità eccessiva di liquidi dal corpo)**, osservata poco frequentemente (può interessare fino a 1 persona su 100)
Segni di disidratazione:
 - bocca molto secca o appiccicosa, sensazione di molta sete
 - sensazione di molta sonnolenza o stanchezza
 - minzione (eliminazione di urine) scarsa o assente
 - battito cardiaco accelerato

- **Infezione delle vie urinarie**, osservata comunemente (può interessare fino a 1 persona su 10)
I segni di una grave infezione delle vie urinarie includono:
 - febbre, brividi
 - sensazione di bruciore con l'eliminazione di urine (minzione)
 - frequenza urinaria alterata, compresa la necessità urgente di urinare più spesso
 - aspetto maleodorante o torbido delle urine
 - dolore alla schiena o al fianco

- **Chetoacidosi diabetica**, osservata raramente (può interessare fino a 1 persona su 1.000)
Segni di chetoacidosi diabetica (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"):
 - aumento dei livelli di "corpi chetonici" osservati agli esami delle urine o del sangue;
 - rapida perdita di peso
 - sensazione di malessere o malessere
 - dolore allo stomaco
 - sete eccessiva
 - respirazione profonda e rapida
 - confusione
 - sonnolenza o stanchezza insolita
 - respiro caratterizzato da un odore dolciastro, un gusto dolce o metallico in bocca, o un odore diverso delle urine o del sudore.

Questo può verificarsi indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue. Il medico potrebbe decidere di interrompere temporaneamente o permanentemente il trattamento con Qtrilmet.

Smetta di prendere Qtrilmet e consulti immediatamente un medico se dovesse notare la presenza di uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati gravi.

Si rivolga al medico o si rechi immediatamente all'ospedale più vicino se accusa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Fascite necrotizzante del perineo** o gangrena di Fournier, una grave infezione del tessuto molle dei genitali o dello spazio tra i genitali e l'ano, osservato molto raramente (vedere paragrafo 2 "Problemi alla pelle e ai piedi nel diabete").

Contatti il medico non appena possibile se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia)**, riscontrati molto comunemente (possono interessare più di 1 persona su 10) se usato con altri farmaci per il diabete che causano ipoglicemia.

Segni di bassi livelli di zucchero nel sangue:

- tremori, sudorazione, sensazione di molta ansia, battito cardiaco accelerato
- sensazione di fame, mal di testa, alterazioni della vista
- sbalzi d'umore o sensazione di confusione.

Il medico le dirà come trattare eventuali bassi livelli di zucchero nel sangue e cosa fare se accusa uno qualsiasi dei segni summenzionati.

Altri effetti collaterali durante l'assunzione di Qtrilmet includono:

Molto comuni

- nausea, vomito
- diarrea o mal di stomaco
- perdita di appetito
- infezione delle vie respiratorie superiori, tra cui:
 - infezione della parte superiore del torace o dei polmoni
 - infezione dei seni nasali con una sensazione di dolore e pienezza sotto gli zigomi e gli occhi (sinusite)
 - infiammazione del naso o della gola (rinofaringite) (i segni di questa condizione possono includere un raffreddore o mal di gola)

Comuni

- infezione genitale (candidosi) del pene o della vagina (i segni possono includere irritazione, prurito, secrezioni od odori insoliti)
- mal di schiena
- minzione (eliminazione di urine) aumentata rispetto al solito o necessità di urinare più spesso
- capogiro
- stanchezza
- forte dolore articolare (artralgia)
- mal di stomaco e indigestione (dispepsia)
- vomito, infiammazione dello stomaco (gastrite)
- infiammazione dello stomaco o dell'intestino generalmente causata da un'infezione (gastroenterite)
- mal di testa, dolore muscolare (mialgia)
- alterazioni nei risultati degli esami del sangue (alterazioni nella quantità di colesterolo o grassi presenti nel sangue, aumenti nella quantità di globuli rossi nel sangue o diminuzione della clearance renale della creatinina)
- eruzione cutanea
- alterazioni del senso del gusto
- gonfiore di mani, caviglie o piedi (edema periferico)

Non comuni

- sete
- stipsi
- risveglio dal sonno durante la notte per urinare
- bocca secca
- calo ponderale
- diminuzione della funzionalità renale, aumento della creatinina o urea (rilevato agli esami del sangue)
- eruzione cutanea che può presentarsi sotto forma di protuberanze, irritazione della pelle o prurito
- difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile)
- infezione fungina
- lieve reazione (eruzione cutanea) allergica (ipersensibilità)
- prurito nell'area genitale (prurito genitale o prurito vulvovaginale) o disagio durante la minzione

Molto rari

- diminuzione dei livelli di vitamina B₁₂ nel sangue
- anomalie nei test di funzionalità epatica, infiammazione del fegato (epatite)

- arrossamento della pelle (eritema), prurito o eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- vescicole sulla pelle (pemfigoide bolloso)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Qtrilmet

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad./EXP.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Blister in PVC/PCTFE/alluminio:

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Qtrilmet

- I principi attivi sono metformina, saxagliptin e dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato:
 - Ogni compressa contiene 850 mg di metformina cloridrato, saxagliptin cloridrato equivalente a 2,5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.*Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato:*
 - Ogni compressa contiene 1.000 mg di metformina cloridrato, saxagliptin cloridrato equivalente a 2,5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.
- Gli altri componenti sono:
 - nucleo della compressa: carbossimetilcellulosa sodica (E466) (vedere paragrafo 2 "Contenuto di sodio"); cellulosa microcristallina (E460i); crospovidone (E1202); ipromellosa (E464); lattosio (vedere paragrafo 2 "Qtrilmet contiene lattosio"); magnesio stearato (E470b); silice, tipo dentale (E551).
 - Film di rivestimento:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato:
Macrogol (E1521); alcol polivinilico (E1203); biossido di titanio (E171); talco (E553b); ossido di ferro giallo (E172); ossido di ferro rosso (E172); ossido di ferro nero (E172).
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato:
Macrogol (E1521); alcol polivinilico (E1203); biossido di titanio (E171); talco (E553b); ossido di ferro giallo (E172); ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Qtrilmet e contenuto della confezione

Le compresse a rilascio modificato di Qtrilmet da 850 mg/2,5 mg/5 mg sono compresse biconvesse di colore beige e forma ovale, di dimensioni pari a 11 x 21 mm, con 3005 inciso su un lato.

Le compresse a rilascio modificato di Qtrilmet da 1.000 mg/2,5 mg/5 mg sono compresse biconvesse di colore verde e forma ovale, di dimensioni pari a 11 x 21 mm, con 3002 inciso su un lato.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato e Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg compresse a rilascio modificato sono disponibili in blister. Le confezioni sono da 14, 28, 56 e 196 compresse a rilascio modificato in blister calendarizzato e 14, 28, 56, 60 e 196 compresse a rilascio modificato in blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel proprio Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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 Sp.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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato