

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Cada comprimido contém 850 mg de cloridrato de metformina, cloridrato de saxagliptina equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

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

Cada comprimido contém 1.000 mg de cloridrato de metformina, cloridrato de saxagliptina equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 48 mg de lactose (sob a forma anidra).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada (comprimido).

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

Comprimido oval de 11 x 21 mm, biconvexo, bege, com a gravação 3005 numa face.

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

Comprimido oval de 11 x 21 mm, biconvexo, verde, com a gravação 3002 numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Qtrilmet é indicado em adultos com idade igual e superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2:

- para melhorar o controlo glicémico quando a metformina com ou sem sulfonilureia (SU) e saxagliptina ou dapagliflozina não proporcionam o controlo glicémico adequado.
- quando já estão a ser tratados com metformina e saxagliptina e dapagliflozina.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Cada comprimido contém uma dose fixa de metformina, saxagliptina e dapagliflozina (ver secção 2). Se a dose adequada de Qtrilmet não estiver disponível, deverão ser utilizados componentes individuais em vez da associação de libertação modificada.

A dose diária máxima recomendada de Qtrilmet é metformina 2.000 mg/saxagliptina 5 mg/dapagliflozina 10 mg.

Para doentes não controlados de forma adequada na associação dupla com saxagliptina ou dapagliflozina e metformina

Os doentes devem receber uma dose diária total de Qtrilmet equivalente a saxagliptina 5 mg, dapagliflozina 10 mg, mais a dose diária total de metformina, ou a dose terapêutica adequada mais próxima, já a ser tomada. A dose deve ser tomada oralmente em dois comprimidos, uma vez por dia à mesma hora do dia, com alimentos.

Mudar de metformina, saxagliptina e dapagliflozina em comprimidos separados

Doentes que mudam de comprimidos separados de metformina, saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg para Qtrilmet devem receber a mesma dose diária de metformina, saxagliptina e dapagliflozina já a serem tomadas ou a dose terapêutica adequada mais próxima de metformina. A dose deve ser tomada oralmente em dois comprimidos, uma vez por dia à mesma hora do dia, com alimentos.

Mudar de metformina de libertação imediata para metformina de libertação modificada

Em doentes que mudam de metformina de libertação imediata para metformina de libertação modificada, a dose de Qtrilmet deve proporcionar a dose já a ser tomada, ou a dose terapêutica mais próxima e adequada (ver secções 5.1 e 5.2).

Doses esquecidas

Se a dose diária for esquecida e ainda faltarem ≥ 12 horas para a dose seguinte, a dose deve ser tomada. Se a dose diária for esquecida e faltarem < 12 horas para a dose seguinte, a dose esquecida deve ser ignorada e a próxima dose tomada à hora habitual.

Populações especiais

Idosos

Dado que os doentes idosos (≥ 65 anos) são mais suscetíveis a ter a função renal diminuída, este medicamento deve ser utilizado com precaução à medida que a idade aumenta. É necessário monitorizar a função renal para prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos doentes idosos (ver secções 4.3 e 4.4). Também deverá ser tido em consideração o risco de depleção de volume com este medicamento (ver secções 4.4 e 5.2). A experiência terapêutica com este medicamento em doentes com idade igual ou superior a 75 anos é limitada, pelo que não se recomenda iniciar a terapêutica nesta população.

Compromisso renal

Não se recomenda ajuste posológico para Qtrilmet em doentes com compromisso renal ligeiro, TFG 60-89 ml/min.

A TFG deve ser avaliada antes de ser iniciado o tratamento com medicamentos contendo metformina e posteriormente pelo menos anualmente. Em doentes com risco elevado de progressão adicional do compromisso renal e em idosos, a função renal deve ser avaliada mais frequentemente, p.ex. a cada 3-6 meses.

Este medicamento não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado a grave (doentes com TFG < 60 ml/min [ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2]). Este medicamento está contraindicado em doentes com TFG < 30 ml/min (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático

Este medicamento não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes entre 0 a < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A dose de Qtrilmet é tomada oralmente uma vez por dia, à mesma hora do dia com alimentos para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina. Cada comprimido deve ser engolido inteiro.

Ocasionalmente, os componentes inativos deste medicamento serão eliminados nas fezes como uma massa mole, hidratada que se pode assemelhar ao comprimido original.

4.3 Contraindicações

Qtrilmet é contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ou a qualquer inibidor do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) (ver secções 4.4, 4.8 e 6.1);
- qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica, cetoacidose diabética) (ver secções 4.4 e 4.8);
- pré-coma diabético (ver secção 4.4);
- insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2);
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - o desidratação,
 - o infeção grave,
 - o choque;
- doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como:
 - o insuficiência cardíaca ou respiratória,
 - o enfarte do miocárdio recente,
 - o choque;
- compromisso hepático (ver secções 4.2 e 5.2);
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal ou doença cardiorrespiratória ou sepsia. A acumulação de metformina ocorre com o agravamento agudo da função renal e aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), Qtrilmet deve ser temporariamente descontinuado e recomenda-se o contacto com um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco para acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas com hipoxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou os cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Qtrilmet e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem diagnóstico são diminuição do pH do sangue (< 7,35), aumento dos níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l, e um aumento do hiato aniónico e razão lactato/piruvato.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos apresentando risco de vida e fatais, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica observando-se um aumento apenas moderado dos valores glicémicos, inferiores a 14 mmol/litro. Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de dapagliflozina.

Deverá ser considerado o risco de cetoacidose diabética no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga involuntária, ou sonolência. Se ocorrerem estes sintomas os doentes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose, independentemente do nível de glicemia.

Nos doentes em que se suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com Qtrilmet deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas *major* ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de cetona nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de cetona no sangue em vez de na urina. O tratamento com Qtrilmet pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar Qtrilmet, devem ser tidos em consideração na história clínica do doente os fatores que possam predispor a cetoacidose.

Os doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem doentes com uma baixa reserva funcional da célula-beta (p.ex. doentes com diabetes tipo 2 com péptido-C diminuído ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com aumentos nas necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não se recomenda reiniciar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia enquanto tomavam inibidor do SGLT2, a menos que claramente se identifique e se resolva outro fator precipitante.

A segurança e eficácia em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e Qtrilmet não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1. Nos estudos da diabetes *mellitus* tipo 1 com dapagliflozina, a CAD foi notificada com uma frequência frequente.

Monitorização da função renal

A eficácia de dapagliflozina é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e está provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2). Em indivíduos com compromisso renal moderado a grave (doentes com TFG < 60 ml/min), uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas de aumento de creatinina, fósforo, hormona paratiroide (HPT), e hipotensão, em comparação com placebo. Portanto, Qtrilmet não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado a grave (doentes com TFG < 60 ml/min). Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min) ou doença renal terminal (DRT).

A metformina é excretada pelos rins, e a insuficiência renal moderada a grave aumenta o risco de acidose láctica (ver secção 4.4).

A função renal deve ser avaliada:

- antes de iniciar este medicamento e depois, regularmente (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2);
- antes de iniciar medicação concomitante que pode reduzir a função renal e depois, periodicamente (ver secção 4.5);
- para função renal com níveis de TFG próximos de compromisso renal moderado e em doentes idosos, pelo menos 2 a 4 vezes por ano. Se a função renal cair abaixo de TFG < 60 ml/min, o tratamento deve ser descontinuado.

A metformina é contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e este tratamento deve ser temporariamente interrompido na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se precaução especial em situações em que a função renal pode ficar comprometida, por exemplo quando se inicia terapêutica anti-hipertensiva ou diurética ou quando se inicia tratamento com um AINE.

Utilização em doentes em risco de depleção de volume, hipotensão e/ou desequilíbrio eletrolítico

Devido ao mecanismo de ação da dapagliflozina, Qtrilmet aumenta a diurese associada a uma diminuição modesta da tensão arterial (ver secção 5.1), que pode ser mais pronunciada em doentes com concentrações glicémicas muito elevadas.

Não se recomenda a utilização deste medicamento em doentes em risco de depleção de volume (p.ex. a receber diuréticos da ansa) (ver secção 4.5) ou que tenham depleção de volume, p.ex. devido a doença aguda (tal como doença gastrointestinal aguda com náuseas, vômitos ou diarreia).

Deverá ser tomada precaução em doentes para os quais a dapagliflozina ao induzir redução na tensão arterial pode representar um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com uma história de hipotensão ou doentes idosos.

Para doentes a receber Qtrilmet, no caso de situações intercorrentes que podem levar à depleção de volume, recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p.ex. exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais, incluindo hematócrito) e eletrólitos. Recomenda-se interrupção temporária do tratamento com este medicamento para doentes que desenvolvam depleção de volume até a depleção estar corrigida (ver secção 4.8).

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda; dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, este medicamento deve ser descontinuado; caso se confirme pancreatite aguda, não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

Foram notificadas espontaneamente, na utilização pós-comercialização de saxagliptina, reações adversas de pancreatite aguda.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos raros de fasciite necrotizante do períneo (também designada por «gangrena de Fournier») em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2 (ver secção 4.8). É uma reação rara mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasciite necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Qtrilmet deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Reações de hipersensibilidade

Durante a experiência pós-comercialização com saxagliptina, incluindo notificações espontâneas e ensaios clínicos, foram notificadas as seguintes reações adversas com a utilização de saxagliptina: reações de hipersensibilidade graves, incluindo reação anafilática, choque anafilático, e angioedema. Qtrilmet deverá ser descontinuado se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade grave. O acontecimento deverá ser avaliado e deverá ser instituído tratamento alternativo para a diabetes (ver secção 4.8).

Infeções das vias urinárias

O tratamento com inibidores do SGLT2 aumenta o risco para infeções das vias urinárias (ver secção 4.8). Doentes com sinais e sintomas de infeções das vias urinárias devem ser avaliados e rapidamente tratados, se indicado.

Houve notificações pós-comercialização de infeções graves das vias urinárias incluindo urosepsis e pielonefrite com necessidade de hospitalização em doentes a receber dapagliflozina e outros inibidores do SGLT2. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento no caso de pielonefrite ou urosepsis.

Idosos

Os doentes idosos são mais suscetíveis de ter compromisso da função renal, e podem ter maior risco de depleção de volume. Adicionalmente, os doentes idosos são mais suscetíveis de serem tratados com medicamentos anti-hipertensores que podem causar depleção de volume e/ou alterações na função renal [p.ex. inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores tipo 1 do recetor da angiotensina II (ARA)]. Assim, a função renal e o risco de depleção de volume devem ser tidos em consideração antes de iniciar o tratamento com Qtrilmet. As recomendações de monitorização da função renal aplicam-se a doentes idosos, bem como a todos os doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Em indivíduos com ≥ 65 anos de idade, uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas relacionadas com depleção de volume e compromisso ou insuficiência renal em comparação com placebo (ver secção 4.8).

Afeções cutâneas

Foram notificadas lesões ulcerativas e necróticas na pele das extremidades de macacos em estudos toxicológicos não-clínicos com saxagliptina (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos com saxagliptina, não foi observada maior incidência de lesões cutâneas. Foram descritas erupções cutâneas em notificações pós-comercialização na classe dos inibidores da DPP-4. A erupção cutânea foi também observada como uma reação adversa para este medicamento (ver secção 4.8). Por conseguinte, e em linha com o cuidado de rotina do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções cutâneas, tais como vesículas, ulcerações ou erupções cutâneas.

Penfigoide bolhoso

Foram notificados casos de pós comercialização de penfigoide bolhoso que requerem hospitalização com a utilização do inibidor da DPP-4, incluindo saxagliptina. Nos casos notificados, os doentes geralmente responderam ao tratamento imunossupressor tópico ou sistémico e à descontinuação do inibidor da DPP-4. Se um doente desenvolver bolhas ou erosões enquanto recebe saxagliptina e houver suspeita de penfigoide bolhoso, este medicamento deve ser descontinuado e deve ser considerado o encaminhamento a um dermatologista para diagnóstico e tratamento adequado (ver secção 4.8).

Insuficiência cardíaca

A experiência com dapagliflozina na classe I-II da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada. Não existe experiência com a dapagliflozina em ensaios clínicos na classe III-IV da NYHA. A experiência com saxagliptina na classe III-IV da NYHA é limitada.

No ensaio SAVOR, foi observado um pequeno aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca nos doentes tratados com saxagliptina em comparação com placebo, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal (ver secção 5.1). Uma análise adicional não evidenciou um efeito de diferenciação entre as classes da NYHA.

Recomenda-se precaução se Qtrilmet for utilizado em doentes que têm fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, tais como história de insuficiência cardíaca ou compromisso renal moderado a grave. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de insuficiência cardíaca e devem notificar imediatamente esses sintomas.

Artralgia

Em relatórios pós-comercialização para inibidores da DPP-4, tem sido notificada dor articular, que pode ser grave (ver secção 4.8). Os doentes sentiram alívio dos sintomas após descontinuação do medicamento e alguns sentiram recorrência dos sintomas com a reintrodução do mesmo ou de outro inibidor da DPP-4. O aparecimento de sintomas após o início da terapêutica pode ser rápido ou pode ocorrer após longos períodos de tratamento. Se um doente apresentar dor articular grave, a continuação da terapêutica deve ser avaliada individualmente.

Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos, tais como doentes que foram submetidos a transplante de órgão ou doentes diagnosticados com síndrome da imunodeficiência humana, não foram estudados no programa clínico da saxagliptina. O perfil de eficácia e segurança de Qtrilmet não foi estabelecido nestes doentes.

Amputações dos membros inferiores

Em ensaios clínicos de longa duração a decorrer com outro inibidor do SGLT2, foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés). Desconhece-se se isto constitui um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes com diabetes é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés.

Utilização com insulina ou secretagogos da insulina conhecidos por causarem hipoglicemia

Tanto a saxagliptina como a dapagliflozina podem individualmente aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizadas em associação com insulina ou um secretagogo de insulina (sulfonilureia). A hipoglicemia não ocorre em doentes a receber metformina isoladamente nas condições de utilização normais mas pode ocorrer durante a utilização concomitante com outros agentes hipoglicemiantes. Pelo que, pode ser necessária uma dose inferior de insulina ou secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes agentes são utilizados em combinação com Qtrilmet (ver secções 4.5 e 4.8).

Cirurgia

Qtrilmet tem de ser descontinuado no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só pode ser reiniciada pelo menos 48 horas após a cirurgia ou reinício da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. Qtrilmet deve ser descontinuado antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomado pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com dapagliflozina foi observado aumento do hematócrito (ver secção 4.8); assim, recomenda-se precaução em doentes com hematócrito já elevado.

Avaliações laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação, doentes a tomar dapagliflozina irão apresentar testes positivos para a glucose na sua urina.

Utilização em doentes tratados com pioglitazona

Embora a relação de causalidade entre a dapagliflozina e o cancro da bexiga seja pouco provável (ver secções 4.8 e 5.3) não se recomenda, como medida de precaução, a utilização de Qtrilmet em doentes tratados concomitantemente com pioglitazona. Os dados epidemiológicos disponíveis para a pioglitazona sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona.

Utilização com indutores potentes do CYP3A4

A utilização de indutores do CYP3A4 como os glucocorticóides, agonistas beta-2, diuréticos, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, e rifampicina podem diminuir o efeito redutor glicémico de Qtrilmet. O controlo glicémico deverá ser avaliado, especialmente no início, quando for utilizado concomitantemente com um indutor potente do CYP3A4/5 (ver secção 4.5).

Interferência com o teste 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o teste 1,5-AG dado que as determinações do 1,5-AG não são fiáveis na avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores do SGLT2. Recomenda-se a utilização de métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram realizados estudos de interação com as substâncias ativas de Qtrilmet individualmente.

Interações farmacodinâmicas

Utilização concomitante não recomendada
Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático devido à metformina, substância ativa deste medicamento (ver secção 4.4). Deve evitar-se o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. Qtrilmet deve ser descontinuado antes de, ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomado pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Associações que requerem precauções para utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e realizar uma monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento com tais medicamentos, e ser observado para perda do controlo glicémico ou hipoglicemia. Se necessário, deve ajustar-se a dose de medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e na sua descontinuação.

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica, p.ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) II, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com metformina, é necessária uma monitorização cuidadosa da função renal.

Diuréticos

A dapagliflozina pode aumentar o efeito diurético da fiazida e diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

Utilização com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia

A saxagliptina e a dapagliflozina podem individualmente aumentar o risco de hipoglicemia quando combinadas com insulina ou um secretagogo de insulina. A hipoglicemia não ocorre em doentes a receber metformina isoladamente nas condições de utilização habituais mas, pode ocorrer durante a utilização concomitante com outros agentes hipoglicemiantes. Pelo que, pode ser necessária uma dose inferior de insulina ou secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes agentes são utilizados em combinação com Qtrilmet (ver secções 4.4 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Metformina

A metformina é excretada na urina na forma inalterada. Não foram identificados metabolitos em humanos.

Saxagliptina

O metabolismo da saxagliptina é mediado principalmente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozina

O metabolismo da dapagliflozina é feito principalmente através de conjugação do glucuronido mediado pela uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferase 1A9 (UGT1A9).

Efeito de outros medicamentos na metformina, saxagliptina ou dapagliflozina

Metformina

Não foram identificadas interações clinicamente relevantes.

Saxagliptina

A administração concomitante de saxagliptina e indutores do CYP3A4/5, que não seja a rifampicina (tais como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital e fenitoína) não foi estudada e pode resultar numa concentração plasmática reduzida da saxagliptina e numa concentração aumentada do seu metabolito principal. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente avaliado quando a saxagliptina é utilizada concomitantemente com um indutor potente do CYP3A4/5.

A administração concomitante de saxagliptina com a rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, reduziu a C_{max} e a AUC de saxagliptina em cerca de 53% e 76%, respetivamente. A exposição do metabolito ativo e a inibição da atividade plasmática da DPP-4 num intervalo de dose não foram influenciadas pela rifampicina (ver secção 4.4).

A administração concomitante de saxagliptina com o diltiazem, um inibidor moderado do CYP3A4/5, aumentou a C_{max} e a AUC de saxagliptina em cerca de 63% e 2,1-vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram cerca de 44% e 34%, respetivamente. Estes efeitos farmacocinéticos não são clinicamente significativos e não requerem ajuste de dose.

A administração concomitante de saxagliptina com o cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, aumentou a C_{max} e a AUC de saxagliptina em cerca de 62% e 2,5-vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram em cerca de 95% e 88%, respetivamente. Estes efeitos farmacocinéticos não são clinicamente significativos e não requerem ajuste de dose.

Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, nem a farmacocinética de saxagliptina nem do seu metabolito principal foram significativamente alterados pela dapagliflozina, metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, diltiazem, sinvastatina, omeprazol, antiácidos ou famotidina.

Dapagliflozina

Após administração concomitante de dapagliflozina com rifampicina (um indutor da uridina-5' difosfato-glucuronosiltransferase [UGT] e CYP3A4/5), foi observada uma redução de 22% na exposição sistémica (AUC) de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glucose nas 24-horas. Não se recomenda ajuste de dose. Não é esperado um efeito clinicamente relevante com outros indutores (p.ex. carbamazepina, fenitoína e fenobarbital).

Após administração concomitante de dapagliflozina com ácido mefenâmico (um inibidor da UGT 1A9), foi observado um aumento de 55% na exposição sistémica de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glucose nas 24-horas.

A farmacocinética da dapagliflozina não foi significativamente alterada pela saxagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan ou sinvastatina.

Efeito de metformina, saxagliptina ou dapagliflozina sobre outros medicamentos

Metformina

Transportadores catiónicos orgânicos (OCT)

A metformina é um substrato dos dois transportadores OCT1 e OCT2.

Administração concomitante de metformina com:

- inibidores do OCT1 (como o verapamil) podem reduzir a eficácia de metformina;
- indutores do OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia de metformina;
- inibidores do OCT2 (como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) podem diminuir a eliminação renal de metformina e originar um aumento da concentração plasmática de metformina;
- inibidores dos dois OCT1 e OCT2 (como o crizotinib, olaparib) podem alterar a eficácia e a eliminação renal de metformina.

Por conseguinte, recomenda-se precaução, especialmente em doentes com compromisso renal, quando

estes medicamentos são administrados concomitantemente com metformina, uma vez que a concentração plasmática de metformina pode aumentar (ver secção 4.4).

Saxagliptina

A saxagliptina não alterou significativamente a farmacocinética de dapagliflozina, metformina, glibenclamida (um substrato do CYP2C9), pioglitazona (um substrato [*major*] do CYP2C8 e [*minor*] do CYP3A4), digoxina (um substrato da P-gp), sinvastatina (um substrato do CYP3A4), dos componentes ativos de um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol e norgestimato), diltiazem ou cetoconazol.

Dapagliflozina

Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando maioritariamente o esquema de dose única, a dapagliflozina não alterou a farmacocinética de saxagliptina, metformina, pioglitazona (um substrato [*major*] do CYP2C8 e [*minor*] do CYP3A4), sitagliptina, glimepirida (um substrato do CYP2C9), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan, digoxina (um substrato da P-gp) ou varfarina (S-varfarina, um substrato do CYP2C9), ou os efeitos anticoagulantes da varfarina medidos pela INR. A associação de uma dose única de dapagliflozina 20 mg e sinvastatina (um substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 19% na AUC de sinvastatina e num aumento de 31% na AUC do ácido da sinvastatina. O aumento da exposição de sinvastatina e do ácido da sinvastatina não foram considerados clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização deste medicamento, ou dos seus componentes (cloridrato de metformina, saxagliptina, e dapagliflozina) não foi estudada em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva com saxagliptina em doses elevadas (ver secção 5.3). Estudos com dapagliflozina em ratos revelaram toxicidade no desenvolvimento dos rins no período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez humana (ver secção 5.3). Um número limitado de dados disponíveis da utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um aumento do risco de malformações congénitas. Estudos em animais com metformina não indicam efeitos nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto (ver secção 5.3).

Qtrilmet não deve ser utilizado durante a gravidez. Se for detetada gravidez, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado.

Quando uma doente planeie engravidar, e durante a gravidez, recomenda-se que a diabetes não seja tratada com este medicamento, mas seja utilizada insulina para manter os níveis de glicemia o mais próximo possível do normal, para reduzir o risco de malformações do feto associadas com níveis de glicemia anormais.

Amamentação

A metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não pode ser excluído o risco em recém-nascidos/lactentes. Desconhece-se se a saxagliptina e a dapagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais revelaram que a saxagliptina e/ou o metabolito são excretados no leite. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram a excreção de dapagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos induzidos farmacologicamente na descendência em amamentação (ver secção 5.3).

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito deste medicamento, ou dos seus componentes (cloridrato de metformina, saxagliptina e dapagliflozina) na fertilidade em humanos. Foram observados efeitos na fertilidade de

ratos machos e fêmeas utilizando saxagliptina em doses elevadas provocando sinais evidentes de toxicidade (ver secção 5.3). A dapagliflozina não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas com qualquer das doses testadas. Para metformina, os estudos em animais não revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Qtrilmet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Quando se conduz ou se utilizam máquinas, deve ser tido em consideração que foram notificadas tonturas em estudos com saxagliptina. Adicionalmente, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando este medicamento é utilizado em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes conhecidos por causarem hipoglicemia (p.ex. insulina e sulfonilureias).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência e associadas com Qtrilmet são infeções das vias respiratórias superiores (muito frequentes), hipoglicemia quando utilizado com SU (muito frequentes), sintomas gastrointestinais (muito frequentes) e infeções das vias urinárias (frequentes). A cetoacidose diabética pode ocorrer raramente e a acidose láctica pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

O perfil de segurança de utilização da associação de metformina, saxagliptina e dapagliflozina é comparável às reações adversas identificadas para os respetivos componentes individuais.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança baseia-se na análise conjunta de três ensaios clínicos de fase 3, controlados com placebo, em 1.169 doentes até 52 semanas, dos quais 492 doentes receberam uma combinação de saxagliptina 5 mg, dapagliflozina 10 mg mais metformina (ver seção 5.1). Dados de segurança adicionais incluem ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e experiência pós-comercialização com os componentes individuais. As reações adversas associadas ao Qtrilmet são apresentadas na Tabela 1. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. As categorias de frequência foram definidas de acordo com: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($\geq 1/100.000$ a $< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Compilação de reações adversas para Qtrilmet

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes ^A	Pouco frequentes ^B	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores ¹	Infeção das vias urinárias ^{#1,2} , vulvovaginite, balanite e infeção genital relacionada ^{#3} , gastroenterite ^{1D}	Infeção fúngica [#]		Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier) ^{#,C,7}	
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilização ^{1C}	Reações anafiláticas incluindo choque anafilático ^{1C}		
Doenças do	Hipoglicemia ^{D#}	Dislipidemia ^{#4}	Depleção de	Cetoacidose	Acidose láctica [§] ,	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes ^A	Pouco frequentes ^B	Raros	Muito raros	Desconhecido
metabolismo e da nutrição	(quando utilizado com SU)		volume [#] , sede [#]	diabética ^{#,H,7}	Deficiência em vitamina B ₁₂ ^{§G}	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias [¶] , tonturas [¶]				
Doenças gastrointestinais	Sintomas gastrointestinais [§] F	Dispepsia ^D , gastrite ^{D□} , alteração do paladar [§]	Obstipação [#] , boca seca [#] , pancreatite ^{¶C}			
Doenças hepatobiliares					Alterações da função hepática [§] , hepatite [§]	
Doenças renais e urinárias		Disúria [#] , poliúria ^{#D,5}	Noctúria [#] , compromisso renal [#]			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea ^{#¶6}	Dermatite ^{¶C} , prurido ^{¶C} , urticária ^{¶C}	Angioedema ^{¶C}	Eritema [§]	Penfigoide bolhoso ^{C,7}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia [□] , dorsalgia [#] , mialgia ^{D□}				
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil [□] , prurido genital [#] , prurido vulvovaginal [#]			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga ^{¶D} , edema periférico ^{¶D}				
Exames complementares de diagnóstico		Depuração renal da creatina diminuída [#] , hematócrito aumentado ^{#E}	Creatininemia aumentada [#] , ureia sérica aumentada [#] , peso diminuído [#]			

[#] Reação adversa notificada para dapagliflozina.

[¶] Reação adversa notificada para saxagliptina.

[§] Reação adversa notificada para metformina.

[□] Reação adversa notificada para utilização combinada de saxagliptina e metformina.

^A Reações adversas, exceto para perturbação do paladar, notificadas em $\geq 2\%$ dos indivíduos tratados com a associação de saxagliptina + dapagliflozina + metformina numa análise de segurança agrupada, ou se notificadas em $< 2\%$ na análise de segurança agrupada, com base nos dados individuais dos componentes.

^B As frequências de todas as reações adversas pouco frequentes foram baseadas nos dados individuais dos componentes.

^C Reação adversa originada a partir dos dados de monitorização pós-comercialização de saxagliptina ou dapagliflozina.

- D Reações adversas foram notificadas em $\geq 2\%$ dos indivíduos com qualquer um dos componentes e $> 1\%$ do que com placebo, mas não na análise de segurança agrupada.
- E Foram notificados valores de hematócrito $> 55\%$ em 1,3% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg *versus* 0,4% dos indivíduos com placebo.
- F Sintomas gastrointestinais (o somatório dos termos incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, e perda de apetite) ocorreram muito frequentemente durante o início da terapêutica e resolveram-se espontaneamente na maioria dos casos.
- G Tratamento prolongado com metformina foi associado com a diminuição da absorção da vitamina B₁₂ que pode resultar muito raramente numa deficiência clinicamente significativa da vitamina B₁₂. Recomenda-se considerar essa etiologia se um doente apresentar anemia megaloblástica.
- H Notificado no estudo de resultados cardiovasculares de dapagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A frequência é baseada na taxa anual.
- ¹ Infecção das vias respiratórias superiores inclui os seguintes termos preferenciais: nasofaringite, gripe, infecção das vias respiratórias superiores, faringite, rinite, sinusite, faringite bacteriana, amigdalite, amigdalite aguda, laringite, faringite viral e infecção viral das vias respiratórias superiores.
- ² Infecção das vias urinárias inclui os seguintes termos preferenciais: infecção das vias urinárias, infecção por *Escherichia* do trato urinário, pielonefrite e prostatite.
- ³ Vulvovaginite, balanite e infecção genital relacionada inclui os seguintes termos preferenciais: infecção vulvovaginal micótica, balanopostite, infecção fúngica genital, infecção vaginal e vulvovaginite.
- ⁴ Dislipidemia inclui os seguintes termos preferenciais: dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- ⁵ Poliúria inclui os seguintes termos preferenciais: poliúria e poliaquiúria.
- ⁶ Durante a utilização de saxagliptina e dapagliflozina pós-comercialização foi notificada erupção cutânea. Nos ensaios clínicos de dapagliflozina foram notificados os seguintes termos preferenciais, incluídos por ordem de frequência: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção pruriginosa, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção pustulosa, erupção vesiculosa e erupção eritematosa.
- ⁷ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

Na análise de segurança agrupada, a incidência global de hipoglicemia (todos os acontecimentos notificados incluindo com GPJ $\leq 3,9$ mmol/l do laboratório central) foi de 2,0% em indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg e saxagliptina 5 mg mais metformina (terapêutica combinada), 0,6% no grupo saxagliptina mais metformina, e 2,3% no grupo dapagliflozina mais metformina.

Num estudo de 24 semanas que comparou a associação de saxagliptina e dapagliflozina mais metformina com ou sem SU, com insulina mais metformina com ou sem SU, as taxas de incidência globais para hipoglicemia em doentes sem tratamento prévio com SU, foram de 12,7% para a associação em comparação com 33,1% para insulina. As taxas de incidência global de hipoglicemia em dois estudos de 52 semanas comparando a terapia combinada à glimepirida (SU) foram: para o 1º estudo, 4,2% para a terapia combinada *versus* 27,9% para glimepirida mais metformina *versus* 2,9% para dapagliflozina mais metformina; para o 2º estudo, 18,5% para a terapia combinada *versus* 43,1% para glimepirida mais metformina.

Depleção de volume

Na análise de segurança agrupada, acontecimentos relacionados com a depleção de volume (hipotensão, desidratação e hipovolemia) foram reflexo dos acontecimentos adversos com a dapagliflozina e foram notificados em dois indivíduos (0,4%) no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina (acontecimento adverso grave [SAE] de síncope e um acontecimento adverso [AA] de débito urinário diminuído), e 3 indivíduos (0,9%) no grupo dapagliflozina mais metformina (2 AAs de síncope e 1 de hipotensão).

Diminuição da função renal

Associação de metformina/saxagliptina/dapagliflozina: Na análise de segurança agrupada para Qtrilmet, a incidência de acontecimentos adversos relacionados com a diminuição da função renal foi de 2,0% indivíduos no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 1,8% indivíduos no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,6% indivíduos no grupo dapagliflozina mais metformina. Indivíduos com acontecimentos adversos de compromisso renal tiveram inicialmente valores médios de TFGe mais baixos de 61,8 ml/min/1,73 m² em comparação com 93,6 ml/min/1,73 m² na população total. A maioria dos acontecimentos foram considerados não graves, de intensidade ligeira ou moderada, e resolvidos. A variação na média da TFGe desde o início na semana 24 foi de -1,17 ml/min/1,73 m² no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, -0,46 ml/min/1,73 m² no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,81 ml/min/1,73 m² no grupo dapagliflozina mais metformina.

Dapagliflozina: Foram notificadas reações adversas relacionadas com o aumento de creatinina para dapagliflozina isoladamente. Os aumentos de creatinina foram geralmente transitórios com a continuação do tratamento ou reversíveis após descontinuação do tratamento.

Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas

As notificações de acontecimentos adversos de vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas na análise de segurança agrupada refletiram o perfil de segurança de dapagliflozina. Acontecimentos adversos de infeção genital foram notificados em 3,0% no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 0,9% no grupo saxagliptina mais metformina e 5,9% dos indivíduos no grupo dapagliflozina mais metformina. A maioria dos acontecimentos adversos de infeção genital foram notificados pelo sexo feminino (84% de indivíduos com uma infeção genital), foi de intensidade ligeira ou moderada, de ocorrência única e a maioria dos doentes continuou a terapêutica.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos de gangrena de Fournier em doentes a tomar inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina (ver secção 4.4).

No estudo de resultados cardiovasculares de dapagliflozina com 17.160 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados um total de 6 casos de gangrena de Fournier, um no grupo tratado com dapagliflozina e 5 no grupo placebo.

Cetoacidose diabética

No estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina, com um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados acontecimentos de CAD em 27 doentes no grupo dapagliflozina 10 mg e 12 doentes no grupo placebo. Os acontecimentos ocorreram com distribuição uniforme ao longo do período do estudo. Dos 27 doentes com acontecimentos de CAD no grupo dapagliflozina, 22 estavam em tratamento concomitante com insulina no momento do acontecimento. Os fatores precipitantes de CAD foram os esperados numa população com diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.4).

Infeções das vias urinárias

Na análise de segurança agrupada, as infeções das vias urinárias (IVUs) foram balanceadas nos 3 grupos de tratamento: 5,7% no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 7,4% no grupo saxagliptina mais metformina, e 5,6% no grupo dapagliflozina mais metformina. Um doente, no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina descontinuou o tratamento devido a um acontecimento adverso grave (SAE) de pielonefrite. A maioria das infeções das vias urinárias foi notificada pelo sexo feminino (81% dos indivíduos com IVU), foram de intensidade ligeira ou moderada, de ocorrência única, e a maioria dos doentes continuou a terapêutica.

Neoplasias malignas

Associação de saxagliptina/dapagliflozina: Nos dados de segurança agrupados foram notificadas neoplasias malignas e não especificadas em 3 indivíduos. Estes incluíram acontecimentos adversos de neoplasia gástrica, cancro do pâncreas com metástases hepáticas e carcinoma ductal invasivo de mama no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina. Considerando a curta latência entre a primeira exposição ao fármaco e o diagnóstico de tumor, uma relação causal com qualquer tipo específico de tumor é considerada improvável.

Dapagliflozina: Nos dados agrupados de 21 estudos controlados com substância ativa e placebo, a proporção global de indivíduos com tumores malignos ou não especificados foi semelhante entre os tratados com dapagliflozina (1,50%) e placebo/comparador (1,50%), e nos dados em animais não existiram sinais de carcinogenicidade ou mutagenicidade (ver secção 5.3). Considerando os casos de tumores que ocorrem nos diferentes sistemas de órgãos, o risco relativo associado a dapagliflozina foi superior a 1 para alguns tumores (bexiga, próstata, mama) e inferior a 1 para outros (p.ex. sangue e sistema linfático, ovários, trato renal), não resultando num aumento global de risco de tumor associado a dapagliflozina. O aumento/diminuição do risco não foi estatisticamente significativo em qualquer um dos sistemas de órgãos. Considerando a falta de dados tumorais em estudos não clínicos, bem como a curta latência entre a primeira exposição ao fármaco e o diagnóstico de tumor, uma relação causal é considerada improvável. O desequilíbrio numérico de tumores da mama, bexiga e próstata tem que ser considerado com precaução; irá ser investigado em mais profundidade em estudos pós-autorização.

Exames complementares de diagnóstico

Diminuição na contagem de linfócitos

Saxagliptina: Em todos os estudos clínicos no programa de saxagliptina, foi observada uma pequena descida na contagem absoluta de linfócitos, aproximadamente de 100 células/ μ l relativamente a placebo. As contagens médias absolutas de linfócitos mantiveram-se estáveis, num período até 102 semanas, com uma administração diária. Esta descida na contagem média absoluta de linfócitos não foi associada a reações adversas clinicamente relevantes.

Lípidos

Os dados dos grupos de tratamento de saxagliptina e dapagliflozina mais metformina dos três estudos individuais incluídos na análise agrupada, demonstraram tendências para aumentos percentuais médios desde o valor inicial (arredondados para a décima mais próxima) no colesterol total (C-Total), (variação entre 0,4% a 3,8%), C-LDL (variação entre 2,1% a 6,9%) e C-HDL (variação entre 2,3% a 5,2%), juntamente com reduções da percentagem média desde o valor inicial nos triglicéridos (variação entre -3,0% a -10,8%).

Populações especiais

Idosos

Dos 1.169 indivíduos tratados nos dados de segurança agrupados dos 3 ensaios clínicos, 1.007 indivíduos (86,1%) tinham idade < 65 anos, 162 indivíduos (13,9%) tinham idade \geq 65 anos e 9 indivíduos (0,8%) tinham idade \geq 75 anos. De um modo geral, os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente em doentes com \geq 65 anos foram semelhantes aos de doentes com < 65 anos. A experiência terapêutica em doentes com idade igual e superior a 65 anos é limitada e muito limitada em doentes com idade igual e superior a 75 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de uma sobredosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado de acordo com o estado clínico do doente. A saxagliptina e o seu metabolito principal são removidos por hemodiálise (23% da dose durante quatro horas). Não foi estudada a remoção de dapagliflozina por hemodiálise. Sobredosagem elevada ou riscos concomitantes da metformina podem originar acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e tem que ser tratada num hospital. O método mais eficaz para remover lactato e metformina é a hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD25.

Mecanismo de ação

Qtrilmet combina três medicamentos anti-hiperglicemiantes com mecanismos de ação diferentes e complementares tendo em vista a melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: cloridrato de metformina, um elemento da classe das biguanidas, saxagliptina, um inibidor da DPP-4 e dapagliflozina, um inibidor do SGLT2.

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glucose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina e por conseguinte, não induz hipoglicemia. A metformina pode atuar através de três mecanismos; por diminuição da produção hepática de glucose inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise, por aumento modesto da sensibilidade à insulina, melhorando a captação periférica de glucose e utilização no músculo, e por retardamento da absorção intestinal da glucose. A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a síntese de glicogénio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana da glucose (GLUT-1 e GLUT-4).

A saxagliptina é um inibidor altamente potente (K_i : 1,3 nM), seletivo, reversível e competitivo da DPP-4, uma enzima responsável pela degradação das hormonas incretinas. Isto resulta num aumento da secreção de insulina dependente de glucose, reduzindo assim as concentrações glicémicas em jejum e pós-prandial.

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente (K_i : 0,55 nM), seletivo e reversível, do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2). A dapagliflozina bloqueia a reabsorção da glucose filtrada pelo segmento S1 do túbulo renal, reduzindo eficazmente a glucose no sangue, através de um mecanismo dependente da glucose mas independente da insulina. A dapagliflozina melhora ambos os níveis de glucose plasmática em jejum e pós-prandial ao reduzir a reabsorção renal da glucose, o que conduz à excreção urinária da glucose. O aumento da excreção de glucose na urina com a inibição do SGLT2 produz uma diurese osmótica e pode resultar numa redução da tensão arterial (TA) sistólica.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia da associação de dose fixa de metformina/saxagliptina/dapagliflozina foram avaliadas em cinco ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por substância ativa/placebo em indivíduos adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Dois ensaios de associação terapêutica, que adicionaram dapagliflozina a saxagliptina mais metformina ou saxagliptina a dapagliflozina mais metformina, foram realizados durante 24 semanas, seguidos de um período de extensão do tratamento de 28 semanas. Num ensaio realizado durante 24 semanas, a saxagliptina e dapagliflozina adicionada à metformina foi comparada à saxagliptina ou dapagliflozina adicionada à metformina. Em um dos dois estudos de suporte, a terapia com saxagliptina e dapagliflozina foi comparada à glimepirida em doentes inadequadamente controlados com metformina. O outro estudo

comparou a terapia com saxagliptina e dapagliflozina com insulina glargina em doentes inadequadamente controlados com metformina com ou sem uma sulfonilureia.

Controlo glicémico

Terapêutica de associação com dapagliflozina em doentes não controlados de forma adequada com saxagliptina mais metformina

Um estudo de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com uma extensão de 28 semanas, comparou a adição sequencial de 10 mg de dapagliflozina a 5 mg de saxagliptina e metformina à adição de placebo a 5 mg de saxagliptina (inibidor da DPP-4) e metformina em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo glicémico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$). Trezentos e vinte (320) doentes foram igualmente aleatorizados para o grupo de tratamento com dapagliflozina adicionada a saxagliptina mais metformina ou para grupo de tratamento com placebo mais saxagliptina mais metformina. Os grupos de tratamento foram proporcionalmente bem equilibrados em relação à demografia, características dos indivíduos, características da doença e história clínica. A idade média foi de 55,1 anos e 54,4% dos doentes eram do sexo feminino. A duração média da DMT2 no início do estudo era de 7,6 anos, HbA1c inicial média de 8,2%. Todos os doentes estavam numa dose estável de metformina (1.500 mg ou mais por dia) durante pelo menos 8 semanas antes da visita de triagem. 101 doentes estavam numa dose máxima de inibidor da DPP-4 durante pelo menos 8 semanas antes da visita de triagem e depois mudaram para saxagliptina 5 mg pelo menos 8 semanas antes do estudo começar. Os restantes 219 doentes iniciaram a toma de 5 mg de saxagliptina, 16 semanas antes do início do estudo.

O grupo com dapagliflozina adicionada de forma sequencial a saxagliptina e metformina atingiu reduções da HbA1c estatisticamente significativas (valor- $p < 0,0001$) superiores *versus* o grupo com placebo adicionado de forma sequencial a saxagliptina mais metformina às 24 semanas (ver Tabela 2). O efeito sobre a HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52. As variações médias ajustadas desde o valor inicial na HbA1c para os grupos de dapagliflozina e saxagliptina mais metformina e placebo e saxagliptina mais metformina foram -0,74% (IC 95%: -0,90; -0,57) e 0,07% (IC 95%: -0,13; 0,27), respetivamente. A diferença na variação média ajustada desde o valor inicial até à semana 52 entre os grupos de tratamento foi de -0,81% (IC 95%: -1,06; -0,55).

Terapêutica de associação com saxagliptina em doentes não controlados de forma adequada com dapagliflozina mais metformina

Um estudo de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo glicémico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$) com metformina e dapagliflozina isoladamente, comparou a adição sequencial de 5 mg de saxagliptina a 10 mg de dapagliflozina e metformina, à adição de placebo a 10 mg de dapagliflozina e metformina. 153 doentes foram aleatorizados para o grupo de tratamento com saxagliptina adicionada a dapagliflozina mais metformina e 162 doentes foram aleatorizados para o grupo de tratamento com placebo adicionado a dapagliflozina mais metformina. Os grupos de tratamento foram proporcionalmente bem equilibrados em relação à demografia, características dos indivíduos, características da doença e história clínica. A idade média foi de 54,6 anos e 52,7% dos doentes eram do sexo feminino. A duração média da DMT2 no início do estudo era de 7,7 anos, HbA1c inicial média de 7,9%. Os doentes receberam uma dose estável de metformina (1.500 mg ou mais por dia) durante pelo menos 8 semanas antes da visita de triagem e depois foram tratados com metformina e dapagliflozina 10 mg durante 10 semanas antes do início do estudo.

O grupo com saxagliptina 5 mg adicionada de forma sequencial a dapagliflozina 10 mg e metformina atingiu reduções da HbA1c estatisticamente significativas (valor- $p < 0,0001$) superiores *versus* o grupo com placebo adicionado de forma sequencial a dapagliflozina mais metformina às 24 semanas (ver Tabela 2). O efeito sobre a HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52. Na semana 52, as variações médias ajustadas desde o valor inicial na HbA1c nos grupos saxagliptina e dapagliflozina mais metformina e placebo e dapagliflozina mais metformina foram -0,38% (IC 95%: -0,53; -0,22) e 0,05% (IC 95%: -0,11; 0,20), respetivamente. A diferença na variação média

ajustada desde o valor inicial até à semana 52 entre os grupos de tratamento foi de -0,42% [IC 95%: -0,64, -0,20].

Tabela 2. Variação da HbA1c inicial na semana 24 excluindo dados após resgate para indivíduos aleatorizados – estudos MB102129 e CV181168

Parâmetro de eficácia	Ensaio clínico de associações sequenciais			
	Estudo MB102129		Estudo CV181168	
	Dapagliflozina 10 mg adicionada a saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) †	Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) †	Saxagliptina 5 mg adicionada a dapagliflozina 10 mg + metformina (N=153) †	Placebo + dapagliflozina 10 mg + metformina (N=162) †
HbA1c (%) na semana 24*				
Valor inicial (média)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variação desde o valor inicial (média ajustada‡) (IC 95%)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Diferença no efeito HbA1c Média ajustada (IC 95%) valor-p	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = Análise longitudinal de medidas repetidas (utilizando valores anteriores ao resgate).

† N é o número de doentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início.

‡ Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7% no estudo MB102129 e estudo CV181168

No ensaio de terapêutica de associação com dapagliflozina 10 mg a saxagliptina 5 mg mais metformina a proporção de doentes que atingiu HbA1c < 7,0% na semana 24 foi superior no grupo de dapagliflozina 10 mg e saxagliptina 5 mg mais metformina 38,0% (IC 95% [30,9; 45,1]) comparativamente ao grupo placebo mais saxagliptina 5 mg mais metformina 12,4% (IC 95% [7,0; 17,9]). O efeito na HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52. A percentagem ajustada de indivíduos com HbA1c < 7,0% na semana 52 foi de 29,4% no grupo da dapagliflozina e saxagliptina mais metformina e 12,6% no grupo placebo e saxagliptina mais metformina. A diferença percentual ajustada na semana 52 entre os grupos de tratamento foi de 16,8%.

No ensaio de terapêutica de associação de saxagliptina 5 mg a dapagliflozina 10 mg mais metformina, a proporção de doentes que atingiu HbA1c < 7% na semana 24 foi superior no grupo de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina 35,3% (IC 95% [28,2; 42,2]) comparativamente ao grupo placebo mais dapagliflozina 10 mg mais metformina 23,1% (IC 95% [16,9; 29,3]). O efeito na HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52. A percentagem ajustada de indivíduos com HbA1c < 7,0% na semana 52 foi de 29,3% no grupo da saxagliptina e dapagliflozina mais metformina e 13,1% no grupo placebo e dapagliflozina mais metformina. A diferença percentual ajustada na semana 52 entre os grupos de tratamento foi de 16,2%.

Terapêutica com saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg em doentes não controlados de forma adequada com metformina

Um total de 534 doentes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo glicémico inadequado com metformina isoladamente (HbA1c $\geq 8\%$ e $\leq 12\%$), participaram neste ensaio de superioridade de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, para comparar a associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas concomitantemente à metformina, *versus* saxagliptina 5 mg (inibidor da DPP-4) ou dapagliflozina 10 mg (inibidor do SGLT2) adicionadas à metformina. Os grupos de tratamento foram proporcionalmente bem equilibrados em relação à demografia, características dos indivíduos, características da doença, e história clínica. A média de idade foi de 53,8 anos e 49,8% dos doentes eram do sexo feminino. A duração média da DMT2 no início do estudo era de 7,6 anos, HbA1c inicial média de 8,94% e os doentes estavam numa dose estável de metformina (1.500 mg ou mais por dia) durante pelo menos 8 semanas antes da visita de triagem. Os doentes foram aleatorizados para um de três grupos de tratamento em dupla ocultação para receber saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina, saxagliptina 5 mg e placebo adicionados à metformina, ou dapagliflozina 10 mg e placebo adicionados à metformina.

O grupo saxagliptina e dapagliflozina atingiu reduções na HbA1c significativamente superiores *versus* o grupo saxagliptina ou o grupo dapagliflozina às 24 semanas (ver Tabela 3).

Tabela 3. HbA1c na semana 24 num estudo controlado com substância ativa comparando a associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas simultaneamente à metformina com saxagliptina 5 mg ou dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina

Parâmetro de eficácia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 [†]	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 [†]	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 [†]
HbA1c (%) na semana 24*			
Valor inicial (média)	8,93	9,03	8,87
Varição desde o valor inicial (média ajustada [‡]) (Intervalo de confiança [IC] 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferença de saxagliptina + metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Diferença de dapagliflozina + metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = Análise longitudinal de medidas repetidas utilizando valores anteriores ao resgate.

[†] Doentes aleatorizados e tratados.

[‡] Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

[§] valor-p <0,0001.

[¶] valor-p=0,0166.

A maioria dos doentes neste estudo tinha um valor inicial de HbA1c > 8% (ver Tabela 4). A associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina demonstrou reduções superiores de HbA1c, de forma consistente, independentemente do valor inicial de HbA1c, quando comparada com saxagliptina 5 mg ou dapagliflozina 10 mg isoladamente adicionadas à metformina. Numa análise distinta de subgrupos pré-definidos, as reduções médias desde o valor inicial de HbA1c foram geralmente maiores para doentes com valores iniciais de HbA1c mais elevados.

Tabela 4. Análise do subgrupo HbA1c por valor inicial de HbA1c na semana 24 em indivíduos aleatorizados

Tratamentos	Variação média ajustada desde o início por valor inicial de HbA1c		
	< 8,0%	≥ 8% a < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptina + Dapagliflozina + Metformina Variação média ajustada desde valor inicial (IC 95%)	-0,80 (n=37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptina + Metformina Variação média ajustada desde valor inicial (IC 95%)	-0,69 (n=29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozina + Metformina Variação média ajustada desde valor inicial (IC 95%)	-0,45 (n=37) (-0,77; -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11; -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11; -1,63)

n = número de indivíduos com valor inicial e um valor na semana 24.

Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%

41,4% (IC 95% [34,5; 48,2]) dos doentes no grupo da associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% comparativamente com 18,3% (IC 95% [13,0; 23,5]) doentes no grupo saxagliptina 5 mg e 22,2% (IC 95% [16,1; 28,3]) doentes no grupo dapagliflozina 10 mg na semana 24.

Terapêutica de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg em comparação com glimepirida em doentes não controlados de forma adequada com metformina

Um estudo de 52 semanas, de grupos-paralelos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa com uma extensão até 104 semanas em ocultação comparou saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina a glimepirida (uma sulfonilureia) titulada 1-6 mg mais placebo com metformina em doentes com DMT2 com controlo glicémico inadequado (HbA1c ≥ 7,5% e ≤ 10,5%) com metformina isoladamente. Os doentes em dose de glimepirida/placebo foram titulados a partir de 1 mg por dia durante 12 semanas para um efeito glicémico ótimo (FPG < 6,1 mmol/l) ou a dose tolerável mais elevada durante as primeiras 12 semanas. Posteriormente, a dose de glimepirida/placebo foi mantida constante, exceto no caso de redução da titulação para prevenir a hipoglicemia.

Na semana 52, a variação média ajustada desde o valor inicial na HbA1c foi -1,35% para o grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina (N=218) em comparação com -0,98% para o grupo glimepirida mais metformina (N=212) (diferença -0,37%, IC 95% [-0,57; -0,18], p < 0,001).

Terapêutica de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg em comparação com insulina glargina em doentes não controlados de forma adequada com metformina com ou sem uma sulfonilureia

Um estudo de 24 semanas, de grupos paralelos, aleatorizado, aberto, controlado com substância ativa com uma extensão de 28 semanas comparou saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina com ou sem uma sulfonilureia oral uma vez por dia com insulina glargina subcutânea titulada mais metformina com ou sem uma sulfonilureia em doentes com DMT2 com controlo glicémico inadequado (HbA1c ≥ 8,0% e ≤ 12,0%).

Na semana 24, a variação média ajustada desde o valor inicial na HbA1c foi -1,67% para o grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina com ou sem uma SU (N=319), que foi não inferior à variação de -1,54% no grupo insulina glargina mais metformina com ou sem SU (N=312) (diferença -0,13%, IC 95% [-0,30; -0,03]).

Peso corporal

A terapêutica combinada com saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg em comparação com glimepirida em doentes com DMT2 com controlo glicémico inadequado da metformina isoladamente resultou numa diferença significativa na alteração média do peso corporal na semana 52. A variação média ajustada desde o início foi de -3,11 kg (IC 95% [-3,65; -2,57]) para o grupo de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, e 0,95 kg (IC 95% [0,38; 1,51]) para o grupo de glimepirida mais metformina. A diferença no peso corporal médio entre grupos de tratamento foi de -4,06 kg (IC 95% [-4,84; 3,28] $p < 0,001$) na semana 52.

A associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, com ou sem um grupo de sulfonilureia, em comparação com o tratamento com insulina glargina e metformina, com ou sem uma SU, resultou numa diferença significativa na alteração do peso corporal na semana 24. A variação média desde o valor inicial foi de -1,50 kg (IC 95% [-1,89; -1,11]) para o grupo de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, *versus* 2,14 kg (IC 95% CI [1,75; 2,54]) no grupo insulina glargina mais metformina. A diferença no peso corporal médio entre grupos de tratamento foi de -3,64 kg (IC 95% [-4,20; -3,09] $p < 0,001$).

No estudo de adição concomitante de saxagliptina e dapagliflozina, a variação média ajustada desde o valor inicial no peso corporal na semana 24 (excluindo valores após resgate) foi de -2,05 kg (IC 95% [-2,52; -1,58]) no grupo de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina e -2,39 kg (IC 95% [-2,87; -1,91]) no grupo de dapagliflozina 10 mg mais metformina, enquanto no grupo de saxagliptina 5 mg mais metformina não houve variação (0,00 kg) (IC 95% [-0,48; 0,49]).

Tensão arterial

No estudo MB102129 e estudo CV181168, o tratamento com Qtrilmet resultou numa variação desde o valor inicial para a tensão arterial sistólica entre -1,3 e -2,2 mmHg e para a tensão arterial diastólica entre -0,5 e -1,2 mmHg devido ao ligeiro efeito diurético de Qtrilmet. Os efeitos modestos na redução da TA foram consistentes ao longo do tempo e um número semelhante de indivíduos apresentou TA sistólica < 130 mmHg ou TA diastólica < 80 mmHg na semana 24 entre os grupos de tratamento.

No estudo que comparou a terapia concomitante de saxagliptina e dapagliflozina com glimepirida em doentes não controlados de forma adequada com metformina isoladamente, a diminuição da pressão arterial sistólica na semana 52 no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina (-2,6 mmHg IC 95% [-4,4; -0,8]) foi superior ao grupo glimepirida mais metformina (1,0 mmHg IC 95% [-0,9; 2,9]). A diferença na média de TAS entre os grupos de tratamento foi de -3,6 mmHg (IC 95% [-6,3; -1,0] $p=0,007$).

Segurança cardiovascular

Na análise agrupada de segurança, acontecimentos cardiovasculares (CV) que foram adjudicados e confirmados como acontecimentos CV foram notificados num total de 1,0% dos indivíduos no grupo de saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 0,6% no grupo de saxagliptina mais metformina, e 0,9% no grupo de dapagliflozina mais metformina.

Metformina

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glucose na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de dieta isolada demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isolada

- (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p=0,0023$, e *versus* a combinação dos grupos de sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p=0,0034$;
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, $p=0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, ($p=0,011$) e *versus* a combinação dos grupos de sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos ($p=0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, ($p=0,01$).

Estudo da avaliação dos resultados vasculares de saxagliptina registados em doentes com diabetes mellitus - trombólise no enfarte do miocárdio (SAVOR)

O SAVOR foi um ensaio de resultados CV em 16.492 doentes com HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 12\%$ (12.959 com doença CV estabelecida; apenas 3.533 com múltiplos fatores de risco), que foram aleatorizados para saxagliptina ($n=8.280$) ou placebo ($n=8.212$) em adição aos padrões de cuidados regionais para a HbA1c e fatores de risco CV. A população do estudo incluiu os que tinham ≥ 65 anos ($n=8.561$) e ≥ 75 anos ($n=2.330$), com função renal normal ou compromisso renal ligeiro ($n=13.916$) bem como compromisso renal moderado ($n=2.240$) ou grave ($n=336$).

O parâmetro de avaliação (*endpoint*) primário de segurança (não-inferioridade) e eficácia (superioridade) foi um *endpoint* composto que consistiu no período de tempo até à ocorrência de qualquer um dos seguintes acontecimentos adversos CV *major* (MACE): morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquémico não fatal.

Após um seguimento médio de 2 anos, o ensaio atingiu o seu *endpoint* primário de segurança demonstrando que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2 comparativamente ao placebo quando adicionado à terapêutica de base presente.

Não foi observado nenhum benefício para MACE ou mortalidade por todas as causas.

Um dos componentes do *endpoint* secundário composto, a hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa superior no grupo de saxagliptina (3,5%) comparado com o grupo placebo (2,8%), com significado estatístico nominal favorecendo o placebo [HR=1,27; (IC 95% 1,07; 1,51); $p=0,007$]. Não foi possível identificar definitivamente os fatores preditivos clinicamente relevantes do aumento do risco relativo com o tratamento de saxagliptina. Indivíduos em risco elevado para hospitalização por insuficiência cardíaca, independentemente do tratamento atribuído, podem ser identificados pelos fatores de risco conhecidos para a insuficiência cardíaca, como sejam a história inicial de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal. No entanto, indivíduos a fazer saxagliptina com uma história de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal no início do estudo não apresentaram um risco aumentado em relação ao placebo para os objetivos compostos primários ou secundários ou mortalidade por todas as causas.

Outro *endpoint* secundário, mortalidade por todas as causas, ocorreu a uma taxa de 5,1% no grupo de saxagliptina e 4,6% no grupo placebo. As mortes CVs foram distribuídas pelos grupos de tratamento. Houve um desequilíbrio numérico na morte não-CV, com mais acontecimentos na saxagliptina (1,8%) do que no placebo (1,4%) [HR=1,27; (IC 95% 1,00; 1,62); $p=0,051$].

Dapagliflozina

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos cardiovasculares no programa clínico. No programa clínico, 34,4% dos indivíduos tinha história inicial de doença cardiovascular (excluindo hipertensão) e 67,9% tinham hipertensão. A taxa de risco (*hazard ratio*) entre a dapagliflozina e o comparador foi de 0,79 (IC 95%: 0,58; 1,07), indicando que nesta análise a dapagliflozina não está associada a um aumento do risco cardiovascular em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. A morte cardiovascular,

enfarte do miocárdio (EM) e acidente vascular cerebral (AVC) foram observados com um *hazard ratio* de 0,77 (IC 95%: 0,54; 1,10).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Qtrilmet em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi confirmada a bioequivalência entre Qtrilmet comprimidos e comprimidos individuais (metformina de libertação modificada, saxagliptina e dapagliflozina) após administração em jejum em indivíduos saudáveis.

Absorção

Metformina: Após uma dose oral única de comprimido de libertação prolongada de metformina, a C_{max} é atingida com um valor médio de 7 horas e um intervalo de 4 a 8 horas. A extensão da absorção de metformina (medida pela AUC) do comprimido de libertação prolongada de metformina aumentou aproximadamente 50% quando administrada com alimentos. Não houve efeito dos alimentos na C_{max} e T_{max} da metformina.

Saxagliptina: A saxagliptina foi rapidamente absorvida após administração oral em jejum, com as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de saxagliptina e do seu metabolito principal atingidas entre 2 e 4 horas (T_{max}), respetivamente. Os valores de C_{max} e AUC de saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com o aumento da dose de saxagliptina, e esta proporcionalidade de dose foi observada em doses até 400 mg. Após a administração oral de uma dose única de 5 mg de saxagliptina a indivíduos saudáveis, os valores médios de AUC plasmática de saxagliptina e do seu metabolito principal foram de 78 ng h/ml e de 214 ng h/ml, respetivamente. Os valores correspondentes de C_{max} plasmática foram de 24 ng/ml e 47 ng/ml, respetivamente. Os coeficientes intraindivíduos de variação para C_{max} e AUC de saxagliptina foram inferiores a 12%.

Dapagliflozina: A dapagliflozina foi rapidamente e bem absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de dapagliflozina foram geralmente atingidas num período de 2 horas após administração em jejum. Em estado estacionário, a média geométrica dos valores de C_{max} e AUC de dapagliflozina após administração diária única de doses de 10 mg de dapagliflozina foram de 158 ng/ml e 628 ng h/ml, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta de dapagliflozina após a administração de uma dose de 10 mg é de 78%. Os alimentos têm efeitos relativamente modestos na farmacocinética de dapagliflozina em indivíduos saudáveis. A administração com uma refeição rica em gordura diminui a C_{max} de dapagliflozina até 50% e prolonga a T_{max} em aproximadamente 1 hora, mas não altera a AUC em comparação com o estado de jejum. Essas variações não são consideradas clinicamente significativas.

Distribuição

Metformina: A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico no sangue é inferior ao pico no plasma e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos provavelmente representam um compartimento secundário de distribuição. O V_d médio variou entre 63-276 l.

Saxagliptina: *In vitro* a ligação às proteínas do soro humano da saxagliptina e do seu metabolito principal é insignificante. Assim, não é esperado que alterações nos níveis sanguíneos de proteínas nos vários estadios da doença (p.ex. compromisso renal ou hepático) modifiquem a distribuição da saxagliptina. O volume de distribuição de saxagliptina foi 205 l.

Dapagliflozina: A dapagliflozina liga-se às proteínas em aproximadamente 91%. A ligação às proteínas não é alterada nos vários estádios da doença (p.ex. compromisso renal ou hepático). Em estado estacionário, a média do volume de distribuição de dapagliflozina foi 118 l.

Biotransformação

Metformina: A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em humanos.

Saxagliptina: A biotransformação de saxagliptina é mediada primariamente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O principal metabolito ativo de saxagliptina, 5-OH-saxagliptina, é também um inibidor competitivo da DPP-4, seletivo e reversível, com metade da potência da saxagliptina.

Em estudos *in vitro*, a saxagliptina e o seu metabolito principal não inibiram o CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, nem induziram o CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4.

Dapagliflozina: A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para produzir dapagliflozina 3-O-glucuronido, que é um metabolito inativo. A dapagliflozina 3-O-glucuronido ou outros metabolitos não contribuem para os efeitos hipoglicemiantes. A formação de dapagliflozina 3-O-glucuronido é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pelo CYP foi uma via menor de depuração nos humanos.

Em estudos *in vitro*, a dapagliflozina não inibiu o citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nem induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Assim, não é esperado que a dapagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos administrados concomitantemente que são metabolizados por estas enzimas.

Eliminação

Metformina: A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas.

Saxagliptina: Os valores médios de semivida ($t_{1/2}$) plasmática terminal para a saxagliptina e o seu metabolito principal são de 2,5 horas e 3,1 horas, respetivamente, e o valor $t_{1/2}$ médio da inibição plasmática da DPP-4 foi de 26,9 horas. A saxagliptina é eliminada tanto pela via renal como hepática. Após a administração de uma dose única de 50 mg de saxagliptina-¹⁴C, 24%, 36% e 75% da dose foi excretada na urina como saxagliptina, o seu metabolito ativo, e radioatividade total, respetivamente. A depuração renal média de saxagliptina (~230 ml/min) foi maior do que a taxa de filtração glomerular média estimada (~120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

Dapagliflozina: A semivida ($t_{1/2}$) plasmática terminal média para a dapagliflozina foi de 12,9 horas após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg em indivíduos saudáveis. A depuração sistémica total média de dapagliflozina administrada por via intravenosa foi de 207 ml/min. A dapagliflozina e os metabolitos relacionados são eliminados principalmente por excreção pelas vias urinárias, sendo menos de 2% na forma de dapagliflozina inalterada.

Linearidade

Metformina: No estado estacionário, a AUC e a C_{max} são inferiores à dose proporcional para metformina de libertação prolongada no intervalo de 500 a 2.000 mg administrado uma vez por dia.

Saxagliptina: A C_{max} e a AUC de saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com a dose de saxagliptina. Não se observou acumulação apreciável quer de saxagliptina ou do seu metabolito principal com tomas únicas diárias repetidas em qualquer dos níveis de dose. Não se observou dependência de tempo e de dose na depuração de saxagliptina e do seu metabolito principal ao longo de 14 dias de tomas únicas diárias com saxagliptina em doses

compreendidas entre 2,5 mg e 400 mg.

Dapagliflozina: A exposição à dapagliflozina aumentou proporcionalmente com o aumento da dose de dapagliflozina ao longo do intervalo de 0,1 a 500 mg e a sua farmacocinética não sofreu alterações ao longo do tempo após doses diárias repetidas até 24 semanas.

Populações especiais

Compromisso renal

Metformina: Os dados disponíveis em indivíduos com insuficiência renal moderada são escassos e nenhuma estimativa fidedigna da exposição sistémica à metformina neste subgrupo em comparação com indivíduos com função renal normal pode ser feita. Em doentes com função renal diminuída, a semivida plasmática e sanguínea de metformina é prolongada e a depuração renal diminuída, levando a aumento dos níveis de metformina no plasma (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Saxagliptina: Após uma dose única de saxagliptina em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ou DRT) classificados com base na depuração da creatinina, os valores médios de AUC de saxagliptina foram 1,2-, e até 2,1- e 4,5-vezes mais elevados, respetivamente, que os valores de AUC em indivíduos com função renal normal. Os valores de AUC de 5-OH-saxagliptina também aumentaram. O grau de compromisso renal não afetou a C_{max} de saxagliptina ou do seu metabolito principal.

Dapagliflozina: Em estado estacionário (dapagliflozina 20 mg, uma vez dia, durante 7 dias), indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (determinado por depuração plasmática do io-hexol) tinham médias superiores de exposição sistémica da dapagliflozina de 32%, 60% e 87%, respetivamente, do que os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal. Em estado estacionário, a excreção urinária de glucose nas 24 horas foi altamente dependente da função renal e foram excretadas 85, 52, 18 e 11 g de glucose/dia em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal ou compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. O impacto da hemodialise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

Compromisso hepático

Cloridrato de metformina: Não foram realizados estudos farmacocinéticos de metformina em doentes com compromisso hepático.

Saxagliptina: Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classe A *Child-Pugh*), moderado (classe B *Child-Pugh*) ou grave (classe C *Child-Pugh*), as exposições à saxagliptina foram 1,1-, 1,4- e 1,8-vezes mais elevadas, respetivamente, e as exposições ao BMS-510849 (metabolito da saxagliptina) foram 22%, 7% e 33% menos elevadas, respetivamente, do que as observadas em indivíduos saudáveis.

Dapagliflozina: Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes A e B *Child-Pugh*), as médias de C_{max} e AUC de dapagliflozina foram mais elevadas em 12% e 36%, respetivamente, em comparação com os indivíduos saudáveis do grupo controlo. Estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C *Child-Pugh*), as médias de C_{max} e AUC de dapagliflozina foram 40% e 67% superiores às dos indivíduos saudáveis do grupo controlo, respetivamente.

Idosos

Cloridrato de metformina: dados limitados de estudos farmacocinéticos controlados de metformina em indivíduos idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total de metformina diminui, a semivida é prolongada, e a C_{max} é aumentada em comparação com indivíduos jovens saudáveis. A partir destes dados, parece que a alteração na farmacocinética da metformina com o envelhecimento é explicada principalmente por uma alteração na função renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Saxagliptina: Os doentes idosos (65-80 anos) apresentaram uma AUC de saxagliptina superior em 60% comparativamente a doentes mais novos (18-40 anos). Este facto não é considerado clinicamente significativo.

Dapagliflozina: Não existe aumento clinicamente significativo na exposição baseado apenas na idade em indivíduos até aos 70 anos de idade. Contudo, um aumento na exposição devido à diminuição da função renal relacionado com a idade pode ser esperado. Não existem dados suficientes para permitir conclusões relativamente à exposição em doentes com idade > 70 anos.

Género

Cloridrato de metformina: Os parâmetros farmacocinéticos de metformina não diferiram significativamente entre indivíduos normais e doentes com diabetes tipo 2 quando analisados de acordo com o sexo (masculino=19, feminino=16). Da mesma forma, em estudos clínicos controlados em doentes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicémico de metformina foi comparável no sexo masculino e feminino.

Saxagliptina: No sexo feminino, foram observados valores de exposição sistémica à saxagliptina aproximadamente 25% superiores. Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de saxagliptina entre o sexo masculino e feminino.

Dapagliflozina: Calcula-se que a AUC_{ss} média da dapagliflozina no sexo feminino seja 22% mais elevada do que no sexo masculino.

Raça

Cloridrato de metformina: Não foram realizados estudos dos parâmetros farmacocinéticos da metformina de acordo com a raça.

Saxagliptina: A raça não foi identificada como covariante estatisticamente significativa para a depuração aparente de saxagliptina e do seu metabolito.

Dapagliflozina: Não existiram diferenças clinicamente relevantes nas exposições sistémicas entre as raças Caucasiana, Negra ou Asiática.

Peso corporal

Saxagliptina: O peso corporal teve um impacto pequeno e clinicamente não significativo sobre a exposição à saxagliptina. No sexo feminino, foram observados valores de exposição sistémica à saxagliptina aproximadamente 25% superiores, esta diferença é considerada clinicamente não relevante.

Dapagliflozina: Foi observada diminuição da exposição à dapagliflozina com o aumento do peso. Consequentemente, doentes com baixo peso podem de alguma forma sofrer um aumento da exposição e doentes com peso elevado podem de alguma forma sofrer diminuição da exposição. Contudo, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos não clínicos de metformina, saxagliptina ou dapagliflozina não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Saxagliptina: Em macacos *cynomolgus*, a saxagliptina produziu lesões reversíveis na pele (descamação, ulceração e necrose) das extremidades (cauda, dedos, escroto e/ou nariz). O nível sem efeito (NOEL) observado para as lesões corresponde a 1 e 2 vezes a exposição humana para a

saxagliptina e o seu metabolito principal, respetivamente, na dose humana recomendada (DHR) de 5 mg/dia. A relevância clínica das lesões da pele é desconhecida, e não foram observadas lesões da pele em humanos.

Em todas as espécies estudadas, em exposições a partir de 7 vezes a DHR, foram observados efeitos relacionados com a imunidade, hiperplasia linfóide mínima não-progressiva no baço, nódulos linfáticos e medula óssea sem sequelas adversas.

A saxagliptina originou toxicidade gastrointestinal em cães, incluindo fezes sanguinolentas/mucoides e enteropatia em doses mais elevadas com um NOEL correspondente a 4 e 2 vezes a exposição humana na DHR para a saxagliptina e o seu metabolito principal, respetivamente. O efeito no peso corporal das crias foi observado até ao dia 92 e 120 pós-nascimento em fêmeas e machos, respetivamente.

Não foram realizados estudos não clínicos de associação metformina/saxagliptina/dapagliflozina

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

Metformina: estudos em animais com metformina não indicam efeitos prejudiciais à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto.

Saxagliptina: Foram observados efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses elevadas causando sinais evidentes de toxicidade. A saxagliptina não foi teratogénica em quaisquer doses avaliadas em ratos e coelhos. Em doses elevadas em ratos, a saxagliptina causou ossificação reduzida (um atraso no desenvolvimento) da pélvis fetal e redução do peso corporal fetal (na presença de toxicidade materna), com um NOEL correspondente a 303 e 30 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o metabolito principal, respetivamente, na DHR. Nos coelhos, os efeitos da saxagliptina limitaram-se a alterações esqueléticas menores somente observadas em doses materno-tóxicas (NOEL de 158 e 224 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o metabolito principal, respetivamente, na DHR). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-parto em ratos, a saxagliptina causou redução do peso das crias em doses materno-tóxicas, com NOEL de 488 e 45 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o metabolito principal, respetivamente, na DHR. O efeito no peso corporal da descendência foi observado até ao dia 92 e 120 pós-parto em fêmeas e machos, respetivamente.

Dapagliflozina: A administração direta de dapagliflozina a ratos jovens recém-desmamados, e a exposição indireta durante o fim da gravidez (período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez no que respeita a maturação renal humana) e aleitamento, estão associados a um aumento da incidência e/ou gravidade da ectasia pélvica e tubular renal nos descendentes.

Num estudo em jovens, quando a dapagliflozina foi diretamente doseada em ratos jovens desde o dia 21 pós-parto até ao dia 90 pós-parto, foram notificadas ectasias pélvicas e tubulares renais (com aumentos, relacionados com a dose, no peso do rim e aumento renal macroscópico) para todos os níveis de dose; a exposição das crias à dose mais baixa testada foi ≥ 15 vezes a dose humana máxima recomendada. As ectasias pélvicas e tubulares renais observadas em animais juvenis não foram completamente reversíveis no período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

A dapagliflozina foi administrada a ratos reprodutores desde o dia 6 de gestação até ao dia 21 pós-parto, e as crias foram expostas indiretamente *in utero* e ao longo do aleitamento. Um aumento da incidência ou gravidade da ectasia pélvica renal foi observado na descendência adulta das mães tratadas, embora apenas na dose mais elevada testada (com exposições à dapagliflozina das mães e crias de 1.415 vezes e 137 vezes, respetivamente, o valor da dose humana máxima recomendada (DHMR)). Adicionalmente, a toxicidade no desenvolvimento foi limitada a reduções relacionadas com a dose no peso corporal da cria, e apenas observadas para doses ≥ 15 mg/kg/dia (exposições das crias ≥ 29 vezes os valores humanos na DHMR). Toxicidade materna foi evidente apenas para a dose mais elevada testada, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimentos com a dose. O nível em que não foram observados efeitos adversos (NOAEL) na toxicidade de

desenvolvimento está associado a uma exposição sistêmica materna de 19 vezes os valores humanos na DHMR.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos, a dapagliflozina não causou nem toxicidade materna nem no desenvolvimento em qualquer dose testada; a dose máxima testada correspondeu a uma exposição sistêmica de 1.191 vezes o valor da DHMR. Em ratos, a dapagliflozina não foi nem embriofetal, nem teratogénica para exposições até 1.441 vezes os valores humanos na DHMR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Carmelose sódica (E466)
Crospovidona (E1202)
Hipromelose (E464)
Lactose
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose, microcristalina (E460i)
Sílica, para uso dentário (E551)

Revestimento

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

Macrogol (E1521)
Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

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

Macrogol (E1521)
Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blister PVC/PCTFE/alu
Prazo de validade: 2 anos

Blister PA/alu/PVC/alu
Prazo de validade: 30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister PVC/PCTFE/alu

Não armazenar acima de 30°C.

Blister PA/alu/PVC/alu

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/PCTFE/alu

Embalagens de 14, 28, 56 e 196 comprimidos de libertação modificada em blisters calendário.

Embalagens de 14, 28, 56, 60 e 196 comprimidos de libertação modificada em blisters.

Blister PA/alu/PVC/alu

Embalagens de 14, 28, 56, 60 e 196 comprimidos de libertação modificada em blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Blister PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/001 14 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/002 28 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/003 56 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/004 60 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/005 196 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/006 14 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)

EU/1/19/1401/007 28 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)

EU/1/19/1401/008 56 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)

EU/1/19/1401/009 196 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)

Blister PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/010 14 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/011 28 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/012 56 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/013 60 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/014 196 comprimidos de libertação modificada

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

Blister PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/015 14 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/016 28 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/017 56 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/018 60 comprimidos de libertação modificada

EU/1/19/1401/019 196 comprimidos de libertação modificada
EU/1/19/1401/020 14 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)
EU/1/19/1401/021 28 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)
EU/1/19/1401/022 56 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)
EU/1/19/1401/023 196 comprimidos de libertação modificada (blister calendário)

Blister PA/alu/PVC/alu

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de novembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberação modificada
cloridrato de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 850 mg de cloridrato de metformina, cloridrato de saxagliptina equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação modificada

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Blister PVC/PCTFE/alu.

Não armazenar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blister PVC/PCTFE/alu

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

Blister PA/alu/PVC/alu

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS CALENDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de liberação modificada
cloridrato de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1.000 mg de cloridrato de metformina, cloridrato de saxagliptina equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação modificada

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Blister PVC/PCTFE/alu.

Não armazenar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blister PVC/PCTFE/alu

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

Blister PA/alu/PVC/alu

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS CALENDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada **Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada** cloridrato de metformina/saxagliptina/dapagliflozina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Qtrilmet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Qtrilmet
3. Como tomar Qtrilmet
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qtrilmet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qtrilmet e para que é utilizado

Qtrilmet contém as substâncias ativas metformina, saxagliptina e dapagliflozina. Cada uma pertence a um grupo de medicamentos chamado “antidiabéticos orais”. Este medicamento é tomado por via oral para tratar a diabetes e cada uma das substâncias ativas atua de forma diferente para tratar a doença.

Este medicamento é para um tipo de diabetes denominado “diabetes tipo 2”. Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas não produz insulina suficiente ou o seu corpo não consegue usar a insulina que produz corretamente. Isto origina níveis elevados de açúcar (glucose) no seu sangue. Os três medicamentos do Qtrilmet diminuem a quantidade de açúcar no sangue, fazendo com que seja absorvido pelas células ou eliminado do corpo pela urina.

Qtrilmet é administrado apenas a adultos com idade igual ou superior a 18 anos. É utilizado se outros medicamentos orais para diabetes, juntamente com dieta e exercício, não puderem controlar a sua diabetes suficientemente bem. É tomado isoladamente, ou pode ser combinado com um tipo diferente de medicamento para diabetes chamado sulfonilureia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Qtrilmet

Não tome Qtrilmet:

- se tem alergia à metformina, saxagliptina, dapagliflozina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se já teve uma reacção alérgica grave a algum dos medicamentos utilizados para controlar o seu açúcar no sangue, nomeadamente:
 - o “gliptinas” (ou inibidores da DPP-4) - como alogliptina, linagliptina e sitagliptina ou,
 - o “gliflozinas” (ou inibidores do SGLT2) - como canagliflozina e empagliflozina;
- se tem diabetes não controlada, com:
 - o hiperglicemia grave (glucose muito elevada no sangue),
 - o náuseas, vómitos, diarreia, perda de peso rápida,
 - o acidose láctica (ver abaixo “Risco de acidose láctica”),

- cetoacidose, em que substâncias denominadas “corpos cetônicos” se acumulam no sangue e podem provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência, ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar;
- se alguma vez esteve em coma diabético;
- se tem função renal gravemente reduzida;
- se tem uma infecção grave;
- se perdeu uma grande quantidade de água do seu corpo (desidratação) - devido a diarreia de longa duração ou grave, ou se vomitou várias vezes seguidas (ver abaixo “Advertências e precauções”);
- se teve recentemente um ataque cardíaco ou se tem insuficiência cardíaca, ou problemas graves com a sua circulação sanguínea ou dificuldade em respirar;
- se tem problemas no seu fígado;
- se ingere grandes quantidades de álcool, quer diariamente ou apenas ocasionalmente (por favor veja secção “Qtrilmet com álcool”).

Não tome Qtrilmet se alguma das situações acima se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Qtrilmet.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Qtrilmet, e durante o tratamento:

- se experienciar vômitos, dor de barriga (dor abdominal), câibras musculares, sensação de mal-estar geral com grande cansaço, dificuldade em respirar, e diminuição da temperatura do corpo ou dos batimentos cardíacos. Estes podem ser sintomas de um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado **acidose láctica** que pode ocorrer com Qtrilmet, particularmente se os seus rins não estão a funcionar corretamente. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeções graves, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver abaixo informação adicional), problemas de fígado, e quaisquer condições médicas em que uma zona do corpo apresenta fornecimento reduzido de oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). **Pare de tomar Qtrilmet e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver sintomas de acidose láctica**, pois esta condição é uma emergência médica que pode levar ao coma;
- se perder peso rapidamente, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço invulgares, um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor. Estes podem ser sintomas de uma outra condição rara, mas muito grave, às vezes apresentando risco de vida denominada **cetoacidose diabética**. Com esta condição, os níveis de substâncias denominadas de “corpos cetônicos” aumentam na sua urina ou sangue, e podem ser encontrados nas análises. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode estar aumentado com jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, reduções súbitas na dose de insulina, ou grande cirurgia ou doença grave (que aumenta a necessidade de insulina pelo corpo). **Pare de tomar Qtrilmet e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver alguns dos sintomas de cetoacidose diabética, dado que esta condição é uma emergência médica;**
- se tiver perda de líquidos corporais significativa, como vômitos graves, diarreia, febre, náuseas (sensação de mal-estar geral), aumento da transpiração no calor, ou se não consegue comer ou beber. **Pare de tomar Qtrilmet durante um curto intervalo de tempo se tiver alguma condição que possa estar associada a desidratação** e fale com o seu médico para saber o que fazer e quando reiniciar a toma de Qtrilmet novamente;
- se tem “diabetes tipo 1”. Qtrilmet não deve ser utilizado para tratar esta condição;
- se tem ou teve uma doença do pâncreas;
- se tem função renal reduzida ou problemas no fígado;
- se a capacidade do seu corpo para combater infeções (imunidade) está reduzida, tal como com a SIDA ou através de medicamentos que toma após um transplante de órgão;
- se tem ou teve uma reação de hipersensibilidade (alergia) grave ou os seus médicos lhe disseram que pode ter tido uma;
- se tem ou teve doença grave de coração;

- se tem fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, tais como problemas nos seus rins. O seu médico irá informá-lo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas podem incluir, aumento da falta de ar, rápido aumento de peso e inchaço dos tornozelos ou pés (edema dos pés). Esteja atento a estes sintomas e contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir qualquer um destes sintomas;
- se tem ou teve tensão arterial baixa (hipotensão);
- se tem níveis muito elevados de açúcar no seu sangue que podem fazer com que fique desidratado (perder muito líquido do seu corpo). Possíveis sinais de desidratação estão listados no início da secção 4. Informe o seu médico antes de começar a tomar Qtrilmet se tiver algum destes sinais;
- se costuma ter infeções nas vias urinárias ou teve uma infeção grave nas vias urinárias, incluindo urosepsis ou pielonefrite, que podem causar febre, arrepios, sensação de ardor quando urinar (micção), sangue na urina, dor nas costas ou de lado. Se experimentar algum destes sintomas deve contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- se tem dor articular grave;
- se toma pioglitazona para baixar o açúcar no seu sangue, Qtrilmet pode não ser recomendado para utilização;
- se toma qualquer um dos seguintes medicamentos: glucocorticoides, agonistas beta-2, diuréticos, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina dado que podem reduzir o efeito de Qtrilmet (ver “Outros medicamentos e Qtrilmet”);
- se tem 75 anos de idade ou mais;
- se as análises revelarem que a quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue é muito elevada.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Qtrilmet.

Cirurgias e intervenções

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Qtrilmet durante e por algum tempo após a intervenção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando reiniciar o seu tratamento com Qtrilmet.

Problemas de pele e pés diabéticos

As lesões na pele, como as feridas ou úlceras são uma complicação frequente da diabetes. Pode ocorrer erupção na pele com ambas saxagliptina e dapagliflozina (ver secção 4). Siga as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a pele. Contacte o seu médico se tiver bolhas na pele, pois pode ser um sinal de uma condição chamada penfigoide bolhoso. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Qtrilmet.

É importante verificar os seus pés regularmente - e siga as orientações sobre cuidados com os pés do seu profissional de saúde.

Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço nos órgãos genitais ou na área entre os órgãos genitais e o ânus com febre ou sensação de mal-estar geral. Estes sintomas podem ser um sinal de uma infeção rara mas grave ou até potencialmente fatal, denominada fasciite necrotizante do períneo ou gangrena de Fournier, que destrói o tecido abaixo da pele. A gangrena de Fournier tem que ser imediatamente tratada.

Função renal

Deve fazer uma análise ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar antes de começar a tomar e enquanto toma este medicamento. A sua função renal será verificada pelo menos uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

Análises à urina

Devido ao modo de ação de Qtrilmet, o teste à sua urina dará resultados positivos para açúcar enquanto tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Qtrilmet não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Qtrilmet

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, informe o seu médico antes de tomar Qtrilmet se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para baixar a tensão arterial incluindo inibidores da ECA (como o enalapril ou ramipril), antagonistas do recetor da angiotensina II (como o losartan ou candesartan);
- insulina, sulfonilureias (como a glicemiprida) ou pioglitazona para baixar o açúcar no seu sangue;
- medicamentos que aumentam a produção de urina e baixam a tensão arterial (diuréticos). O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Qtrilmet. Possíveis sinais de excessiva perda de líquido pelo seu corpo estão listados no início da secção 4;
- medicamentos que podem alterar a quantidade de metformina no seu sangue, especialmente se tem a função renal reduzida (como o verapamil, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib ou olaparib);
- se está a utilizar medicamentos contendo qualquer uma das seguintes substâncias:
 - o agonistas beta-2 - utilizados para tratar a asma,
 - o carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína - medicamentos utilizados para prevenir ataques epiléticos (convulsões) ou alguns tipos de dor crónica,
 - o cimetidina - utilizada para tratar problemas de estômago,
 - o corticosteroides como a dexametasona - utilizados para tratar a inflamação em doenças como asma e a artrite,
 - o diltiazem - utilizado para tratar a angina (dor no peito) e baixar a tensão arterial,
 - o comprimidos de cetoconazol - utilizados para tratar síndrome de Cushing (quando o corpo produz cortisol em excesso),
 - o rifampicina - um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose,
 - o medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o ibuprofeno e celecoxib (um “inibidor da COX-2”) - utilizados para tratar a dor e inflamação.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico antes de tomar Qtrilmet.

Se necessitar levar uma injeção de um meio de contraste que contenha iodo na corrente sanguínea, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Qtrilmet antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando reiniciar o seu tratamento com Qtrilmet.

Qtrilmet com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Qtrilmet, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver “Advertências e precauções” e “Não tome Qtrilmet se”).

Gravidez e amamentação

Qtrilmet não está recomendado durante a gravidez e o seu médico irá pedir-lhe para parar de tomar este medicamento se ficar grávida ou planeia engravidar. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no seu sangue durante a gravidez.

Não deve utilizar Qtrilmet se está a amamentar ou planeia amamentar. A metformina passa para o leite materno em pequenas quantidades. Desconhece-se se a saxagliptina e a dapagliflozina passam para o leite materno. Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se pretende amamentar ou está a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é expectável que Qtrilmet afete a sua capacidade para conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Contudo, se sentir tonturas enquanto está a tomar Qtrilmet, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas. Além disso, pode ser perigoso conduzir ou utilizar máquinas se os níveis de açúcar no sangue ficarem muito baixos (hipoglicemia), o que pode causar tremores, suores, batimentos cardíacos acelerados, alterações na visão, dor de cabeça e confusão.

Qtrilmet contém lactose

Qtrilmet contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Qtrilmet

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

O seu médico irá receitar uma dose apropriada de Qtrilmet, dependendo do seu nível de açúcar no sangue e dos medicamentos para diabetes que já estava a tomar. A dose recomendada é de dois comprimidos uma vez por dia.

A dose diária máxima recomendada de Qtrilmet é metformina 2.000 mg, saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg.

Mudar para Qtrilmet

Se já estiver a tomar metformina, saxagliptina e dapagliflozina em comprimidos separados ou saxagliptina e dapagliflozina em associação com metformina, o seu médico poderá pedir-lhe para mudar para este medicamento, uma vez que só precisa de tomar um comprimido. Para evitar uma sobredosagem, não continue a tomar os comprimidos separados destes medicamentos, assim como Qtrilmet.

Tomar este medicamento

- Engula os comprimidos inteiros com meio copo de água.
- Tome os seus comprimidos com alimentos. Isto é para reduzir o risco de efeitos indesejáveis no estômago.
- Tome os comprimidos à mesma hora todos os dias.

Poderá ver alguns restos de revestimento do seu comprimido nas suas fezes. Isto é normal e o que resta do comprimido após todo o medicamento ter sido libertado.

O seu médico pode receitar outros medicamentos para baixar a quantidade de açúcar no seu sangue. Lembre-se de tomar os outros medicamentos conforme indicado pelo seu médico. Isto irá ajudá-lo a obter os melhores resultados para a sua saúde.

Dieta e exercício físico

Para controlar a sua diabetes, deverá seguir os conselhos do seu médico sobre a dieta e o exercício físico, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Em particular, se segue uma dieta para controlo do peso diabético, continue a segui-la enquanto estiver a tomar Qtrilmet.

Se tomar mais Qtrilmet do que deveria

Se tomar mais comprimidos de Qtrilmet do que deveria, fale com um médico ou vá imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo. Uma sobredosagem pode levar a acidose láctica (ver secções 2 e 4).

Caso se tenha esquecido de tomar Qtrilmet

O que fazer se se esqueceu de tomar Qtrilmet a tempo.

- Se tiverem passado menos de 12 horas desde que devia ter tomado a sua dose diária, tome uma dose de Qtrilmet assim que se lembrar. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- Se tiverem passado mais de 12 horas desde que devia ter tomado a sua dose diária, não tome a dose que se esqueceu. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar de Qtrilmet para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Qtrilmet

Não pare de tomar Qtrilmet sem falar primeiro com o seu médico. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar sem este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns sintomas necessitam de cuidados médicos imediatos:

Pare de tomar Qtrilmet e consulte imediatamente um médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- **Reação alérgica grave (hipersensibilidade)**, raramente observado (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

Sintomas de reação alérgica grave:

- erupção na pele,
- aparecimento de manchas vermelhas na sua pele (urticária),
- inchaço da cara, lábios, língua, e garganta que pode causar dificuldade a respirar ou a engolir.

O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar a sua reação alérgica e alterar o seu medicamento para a diabetes.

- **Acidose láctica**, muito raramente observado (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)
Qtrilmet pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave chamado acidose láctica.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos,
- dor de barriga (dor abdominal),
- câibras musculares,
- sensação geral de não estar bem com cansaço intenso,
- dificuldade em respirar,
- temperatura corporal reduzida e batimentos cardíacos mais lentos.

Se isto acontecer, tem de **parar de tomar Qtrilmet e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.

- **Pancreatite**, pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Sinais de pancreatite:

- dor grave e persistente no abdómen (zona do estômago) que pode irradiar para as suas costas,
- náuseas e vômitos.

- **Desidratação (perder muito líquido do seu corpo)**, pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Sinais de desidratação:

- boca muito seca ou pegajosa, sentir muita sede,
- sensação de muito sono ou cansaço,
- urinar pouco ou nada,
- batimentos cardíacos acelerados.

- **Infeções das vias urinárias**, frequentemente observado (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Sinais de uma infecção grave das vias urinárias:

- febre, arrepios,
- sensação de ardor quando urinar (micção),
- frequência urinária alterada, incluindo necessidade urgente de urinar com mais frequência,
- urina fétida ou de aparência turva,
- dor nas costas ou de lado.

- **Cetoacidose diabética**, raramente observado (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

Sinais de cetoacidose diabética (ver também secção 2 “Advertências e precauções”):

- aumento dos níveis de “corpos cetônicos” na sua urina ou análises ao sangue,
- rápida perda de peso,
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente,
- dor de estômago,
- sede excessiva,
- respiração rápida e profunda,
- confusão,
- sonolência ou cansaço involuntários,
- um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor.

Isto pode ocorrer independentemente dos níveis de glucose no sangue. O seu médico pode decidir interromper temporariamente ou permanentemente o seu tratamento com Qtrilmet.

Pare de tomar Qtrilmet e consulte um médico imediatamente, se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves acima.

Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **Fasciíte necrotizante do períneo** (gangrena de Fournier), uma infecção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus, observado muito raramente (ver secção 2 “Problemas de pele e pés diabéticos”).

Contacte o seu médico o mais rápido possível se sentir qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia)**, muito frequentemente observado (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) se utilizado com outros medicamentos para a diabetes conhecidos por causarem hipoglicemia.

Sinais de açúcar baixo no sangue:

- tremer, suar, sentir-se muito ansioso, batimentos cardíacos acelerados,
- sensação de fome, dor de cabeça, alterações na visão,
- uma mudança no seu humor ou sensação de confusão.

O seu médico irá dizer-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais acima.

Outros efeitos indesejáveis enquanto toma Qtrilmet incluem:

Muito frequentes

- náuseas, vômitos
- diarreia ou dor de estômago

- perda de apetite
- infecção das vias respiratórias superiores incluindo:
 - o infecção das vias respiratórias superiores ou pulmões,
 - o infecção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite),
 - o inflamação do nariz ou garganta (nasofaringite) (sinais desta situação podem incluir uma constipação ou garganta inflamada).

Frequentes

- infecção genital (candidíase) no seu pênis ou vagina (sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento anormal ou odor)
- dor nas costas
- urinar mais do que o habitual ou sentir necessidade de urinar com mais frequência
- tonturas
- cansaço
- dor articular grave (artralgia)
- dor de estômago e indigestão (dispepsia)
- vômitos, inflamação do estômago (gastrite)
- inflamação do estômago ou intestino geralmente causada por uma infecção (gastroenterite)
- dor de cabeça, dor muscular (mialgia)
- alterações nas análises ao sangue (alterações na quantidade de colesterol ou gorduras no seu sangue, aumento da quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue, ou depuração renal da creatinina diminuída)
- erupção na pele
- alterações do paladar
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)

Pouco frequentes

- sede
- prisão de ventre
- acordar durante a noite para urinar
- boca seca
- diminuição de peso
- função renal diminuída, aumento da creatinina ou ureia (detetado nas análises ao sangue)
- erupção na pele que pode incluir pequenas elevações, irritação na pele ou comichão
- dificuldade em ter ou manter uma ereção (disfunção erétil)
- infecção fúngica
- reação (erupção cutânea) alérgica (hipersensibilidade) ligeira
- comichão, na área genital (prurido genital ou prurido vulvovaginal) ou desconforto enquanto urinar

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso)

Muito raros

- diminuição dos níveis de vitamina B₁₂ no sangue
- provas anormais da função hepática, inflamação do fígado (hepatite)
- vermelhidão na pele (eritema), comichão ou erupção cutânea com comichão (urticária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Qtrilmet

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Blister PVC/PCTFE/alu:

Não armazenar acima de 30°C.

Blister PA/alu/PVC/alu:

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Qtrilmet

- As substâncias ativas são metformina, saxagliptina e dapagliflozina.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada:
 - o Cada comprimido contém 850 mg de cloridrato de metformina, cloridrato de saxagliptina equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.*Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada:*
 - o Cada comprimido contém 1.000 mg de cloridrato de metformina, cloridrato de saxagliptina equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
- Os outros componentes são:
 - o núcleo do comprimido: carmelose sódica (E466) (ver secção 2 “Conteúdo em sódio”; celulose, microcristalina (E460i); crospovidona (E1202); hipromelose (E464); lactose (ver secção 2 “Qtrilmet contém lactose”); estearato de magnésio (E470b); sílica, para uso dentário (E551).
 - o revestimento:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada:
Macrogol (E1521); álcool polivinílico (E1203); dióxido de titânio (E171); talco (E553b); óxido de ferro amarelo (E172); óxido de ferro vermelho (E172); óxido de ferro negro (E172).
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada:
Macrogol (E1521); álcool polivinílico (E1203); dióxido de titânio (E171); talco (E553b); óxido de ferro amarelo (E172); óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Qtrilmet e conteúdo da embalagem

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada são comprimidos ovais de 11 x 21 mm, biconvexos, beges, com a gravação 3005 numa face.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada são comprimidos ovais de 11 x 21 mm, biconvexos, verdes, com a gravação 3002 numa face.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada e Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg comprimidos de libertação modificada estão disponíveis em blisters. Os tamanhos das embalagens são de 14, 28, 56 e 196 comprimidos de libertação modificada em blisters calendário e 14, 28, 56, 60 e 196 comprimidos de libertação modificada em blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
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.
Tel/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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.