

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Fiecare comprimat conține metformin (sub formă de clorhidrat) 850 mg, saxagliptin (sub formă de clorhidrat), echivalent cu saxagliptin 2,5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Fiecare comprimat conține metformin (sub formă de clorhidrat) 1000 mg, saxagliptin (sub formă de clorhidrat), echivalent cu saxagliptin 2,5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 48 mg (sub formă anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată (comprimat).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Comprimate biconvexe, ovale, de culoare bej, având dimensiunile de 11 x 21 mm, marcate cu 3005 pe una dintre fețe.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Comprimate biconvexe, ovale, de culoare verde, având dimensiunile de 11 x 21 mm, marcate cu 3002 pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Qtrilmet este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic în situațiile în care metformin asociat sau neasociat cu sulfoniluree (SU) și saxagliptin sau dapagliflozin nu asigură controlul adecvat al glicemiei.
- atunci când sunt deja tratați cu metformin și saxagliptin și dapagliflozin.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Fiecare comprimat conține o doză fixă de metformin, saxagliptin și dapagliflozin (vezi pct. 2). Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Qtrilmet, trebuie utilizate monocomponentele individuale în locul combinației cu eliberare modificată.

Doza maximă zilnică recomandată de Qtrilmet este metformin 2000 mg/saxagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg.

Pentru pacienți inadecvat controlați cu combinații duale cu saxagliptin sau cu dapagliflozin și metformin

Pacienților trebuie să li se administreze Qtrilmet în doză totală zilnică echivalentă cu saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg plus doza totală zilnică de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. Doza trebuie administrată pe cale orală, sub forma a două comprimate o dată pe zi, în același moment al zilei, împreună cu alimente.

Trecerea de la comprimate separate de metformin, saxagliptin și dapagliflozin

Pacienților care trec de la metformin, saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg, sub formă de comprimate individuale, la tratamentul cu Qtrilmet trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de metformin, saxagliptin și dapagliflozin deja utilizată sau cea mai apropiată doză de metformin adecvată din punct de vedere terapeutic. Doza trebuie administrată oral, sub forma a două comprimate o dată pe zi, la același moment al zilei, împreună cu alimente.

Trecerea de la tratamentul cu metformin cu eliberare imediată la metformin cu eliberare modificată

În cazul pacienților care trec de la tratamentul cu metformin cu eliberare imediată la metformin cu eliberare modificată, doza de Qtrilmet trebuie să asigure doza de metformin deja administrată sau cea mai apropiată doză adecvată din punct de vedere terapeutic (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Omiterea dozei

În cazul omiterii unei doze zilnice și dacă sunt ≥ 12 ore până la următoarea doză, doza trebuie administrată. Dacă este omisă o doză zilnică și sunt < 12 ore până la următoarea doză, aceasta nu trebuie utilizată, iar următoarea doză trebuie administrată la momentul obișnuit.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Întrucât pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) prezintă o probabilitate mai mare de a avea funcție renală scăzută, acest medicament trebuie utilizat cu precauție pe măsura înaintării în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a facilita prevenirea acidozei lactice asociate cu administrarea de metformin, în special la pacienți vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleție volemică în cazul administrării acestui medicament (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ca urmare a experienței terapeutice limitate cu acest medicament la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, nu se recomandă inițierea terapiei la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Qtrilmet la pacienți cu insuficiență renală ușoară, RFG 60-89 ml/minut.

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și ulterior, cel puțin anual. La pacienții cu risc crescut de progresie ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu la interval de 3-6 luni.

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu RFG < 60 ml/minut (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2). Acest medicament este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/minut (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și <18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doza de Qtrilmet se administrează oral o dată pe zi, în același moment al zilei, împreună cu alimente, pentru a diminua reacțiile adverse gastro-intestinale asociate cu administrarea de metformin. Fiecare comprimat trebuie înghițit întreg.

Ocazional, componentele inactive ale acestui medicament vor fi eliminate în materiile fecale ca o masă moale, hidratată, posibil similară cu comprimatul original.

4.3 Contraindicații

Qtrilmet este contraindicat la pacienți cu:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, reacții de hipersensibilitate grave în antecedente, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de dipeptidil-peptidază-4 (DPP-4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 6.1);
- orice tip de acidoză metabolică acută (cum ar fi acidoză lactică, cetoacidoză diabetică) (vezi pct. 4.4 și 4.8);
- pre-comă diabetică (vezi pct. 4.4);
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2);
- condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, ca de exemplu:
 - o deshidratare
 - o infecție severă
 - o șoc
- afecțiuni acute sau cronice, ce poate determina hipoxie tisulară, cum ar fi:
 - o insuficiență cardiacă sau respiratorie;
 - o infarct miocardic recent;
 - o șoc;
- insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2);
- intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, însă gravă, apare cel mai frecvent în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardio-respiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin apare la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree sau vărsături severe, febră sau aport redus de lichide), administrarea Qtrilmet trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum ar fi antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu precauție la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxia, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot determina acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau aparținătorii trebuie informați cu privire la riscul de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmată de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea Qtrilmet și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator arată scăderea pH-ului sanguin ($< 7,35$), creșterea concentrațiilor plasmatice ale lactatului peste 5 mmol/l, precum și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață și cazuri letale, au fost raportate la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică, doar cu o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l. Nu se știe dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de dapagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice, cum ar fi greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate la respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

La pacienții unde CAD a fost suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Qtrilmet trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau pentru afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu Qtrilmet poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Qtrilmet, trebuie luate în considerare antecedentele pacientului care pot predispute la cetoacidoză.

Pacienții care pot prezenta un risc mai mare de CAD sunt pacienții cu funcție beta-celulară scăzută (de exemplu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu valori mici ale peptidului-C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care limitează aportul alimentar sau cu deshidratare severă, pacienții pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienții cu necesar crescut de insulină din cauza afecțiunilor medicale acute, intervenției chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

La pacienții cu CAD în antecedente aflați în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2, reînceperea tratamentului cu inhibitor SGLT2 nu este recomandată, exceptând cazul în care un alt factor clar de precipitare a fost identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea la pacienți cu diabet zaharat tip 1 nu au fost stabilite și Qtrilmet nu trebuie utilizat la această categorie de pacienți. În studiile privind administrarea dapagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 s-au raportat cazuri frecvente de CAD.

Monitorizarea funcției renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea sa este scăzută la pacienți cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2). Dintre pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu RFG < 60 ml/minut), pacienții tratați cu dapagliflozin au prezentat, într-o proporție mai mare, reacții adverse de creștere a concentrației de creatinină, fosfor, hormon paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu placebo. Prin urmare, Qtrilmet nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu RFG < 60 ml/minut). Acest medicament nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

Metformin se elimină pe cale renală, iar insuficiența renală moderată până la severă crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Funcția renală trebuie evaluată:

- înainte de inițierea administrării acestui medicament și periodic ulterior (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2);
- înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și periodic ulterior (vezi pct. 4.5);
- la pacienții cu valori ale RFG apropiate de cele observate la pacienți cu insuficiență renală moderată și la cei vârstnici, de minimum 2 până la 4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub RFG <60 ml/minut, tratamentul trebuie întrerupt.

Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG <30 ml/minut și acest tratament trebuie întrerupt temporar în prezența unor afecțiuni care modifică funcția renală (vezi pct. 4.3).

Diminuarea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Este necesară o precauție deosebită în situațiile în care funcția renală poate fi afectată, de exemplu la inițierea unui tratament antihipertensiv sau diuretic sau la inițierea tratamentului cu un AINS.

Utilizarea la pacienții cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune a dapagliflozin, Qtrilmet crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1), care poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sangvine.

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienții cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) (vezi pct. 4.5) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unor afecțiuni acute (cum ar fi afecțiuni gastro-intestinale acute însoțite de greață, vărsături sau diaree).

Se recomandă prudență la pacienții în cazul cărora scăderea tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin ar putea reprezenta un risc, cum ar fi pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienți aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive, pacienți cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienți vârstnici.

Pentru pacienții tratați cu Qtrilmet, în cazul unor afecțiuni intercurrente care pot determina depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electroliților. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament este recomandată la pacienții care dezvoltă depleție volemică, până la corectarea acesteia (vezi pct. 4.8).

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute; dureri abdominale severe, persistente. Dacă se suspectează pancreatită, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, acest tratament nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu pancreatită în antecedente.

În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a saxagliptin, au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută.

Fasceită necrozantă a perineului (gangrenă Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune

cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe, tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Qtrilmet și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate

În timpul experienței după punerea pe piață a saxagliptin, inclusiv pe baza raportărilor spontane și studiilor clinice, au fost raportate următoarele reacții adverse la utilizarea saxagliptin: reacții de hipersensibilitate grave, incluzând reacții anafilactice, șoc anafilactic și angioedem. Tratamentul cu Qtrilmet trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate gravă. Evenimentul trebuie evaluat și trebuie instituit un tratament alternativ pentru diabet (vezi pct. 4.8).

Infecții de tract urinar

Tratamentul cu inhibitori ai SGLT2 crește riscul de infecții ale tractului urinar (vezi punctul 4.8). Pacienții cu semne și simptome de infecții la nivelul tractului urinar trebuie evaluați și tratați imediat, dacă este indicat.

După punerea pe piață au fost raportate infecții severe ale tractului urinar, inclusiv urosepsis și pielonefrită, care au necesitat spitalizarea pacienților cărora li s-a administrat dapagliflozin și alți inhibitori ai SGLT2. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului pentru tratarea pielonefritei și urosepsisului.

Vârstnici

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea funcția renală afectată și pot avea un risc mai mare de depleție volemică. În plus, este mai probabil ca pacienții vârstnici să fie tratați cu medicamente antihipertensive care pot determina depleție volemică și/sau modificări ale funcției renale [de exemplu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocante ale receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (BRA)]. Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului cu Qtrilmet trebuie luate în considerare funcția renală și riscul de depleție volemică. Aceleași recomandări pentru monitorizarea funcției renale care se aplică tuturor pacienților sunt valabile și pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Din grupul subiecților cu vârsta ≥ 65 de ani, o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin au prezentat reacții adverse asociate cu depleție volemică și afectarea sau insuficiența renală, comparativ cu grupul placebo (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate

În studii non-clinice de toxicitate cu saxagliptin, efectuate la maimuțe, au fost raportate leziuni cutanate ulcerative și necrotice la nivelul extremităților (vezi pct. 5.3). Nu s-au observat leziuni cutanate cu incidență crescută în studiile clinice cu saxagliptin. În cazul clasei inhibitorilor DPP-4, au fost raportate reacții de erupție cutanată tranzitorie după punerea medicamentelor pe piață. De asemenea, erupția cutanată tranzitorie este descrisă ca reacție adversă la administrarea acestui medicament (vezi pct. 4.8). Prin urmare, în cadrul îngrijirii de rutină a pacientului cu diabet zaharat se recomandă monitorizarea afecțiunilor cutanate, cum ar fi veziculele, ulcerările sau erupțiile.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat inhibitor DPP4, inclusiv saxagliptin, au existat raportări privind cazuri de pemfigoid bulos care au necesitat spitalizare. În cazurile raportate, pacienții au răspuns în mod obișnuit la tratamentul topic sau sistemic cu medicamente imunosupresive și la întreruperea inhibitorului DPP4. Dacă un pacient dezvoltă vezicule sau eroziuni în timp ce primește saxagliptin și se suspectează pemfigoid bulos, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acest medicament și trimiterea la un dermatolog pentru diagnostic și tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Insuficiența cardiacă

Experiența cu dapagliflozin în insuficiența cardiacă de clasă I-II NYHA este limitată. În studiile clinice cu dapagliflozin nu există experiență la pacienți cu insuficiență cardiacă de clasă III-IV NYHA. Experiența cu saxagliptin în insuficiența cardiacă de clasă III-IV NYHA este limitată.

În cadrul studiului SAVOR, s-a observat o creștere ușoară a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții tratați cu saxagliptin comparativ cu placebo, deși nu s-a stabilit o relație de cauzalitate (vezi pct. 5.1). Analiza suplimentară nu a indicat un efect diferit între clasele NYHA.

Se recomandă prudență dacă se utilizează Qtrilmet la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace, cum ar fi insuficiență cardiacă sau insuficiență renală moderată până la severă în antecedente. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice ale insuficienței cardiace și sfătuiți să raporteze imediat astfel de simptome.

Artralgie

Dureri articulare, care pot fi severe (vezi pct. 4.8) au fost incluse în rapoartele de după punerea pe piață pentru inhibitorii DPP-4. Pacienții au prezentat remisia simptomelor după întreruperea tratamentului, iar la unii dintre aceștia simptomele au reapărut după reluarea tratamentului cu același sau cu un alt inhibitor al DPP-4. Debutul simptomelor după inițierea tratamentului poate fi rapid sau simptomele pot să apară după perioade mai lungi de tratament. Dacă un pacient prezintă artralгии severe, continuarea tratamentului trebuie evaluată individual.

Pacienți imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși, cum ar fi cei cu transplant de organ sau cei diagnosticați cu sindromul imunodeficienței umane nu au fost investigați în programul clinic pentru saxagliptin. Profilele de eficacitate și siguranță ale Qtrilmet nu au fost stabilite la acești pacienți.

Amputații ale membrelor inferioare

În studiile clinice pe termen lung în desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior). Nu se cunoaște dacă aceasta reprezintă un efect de clasă. Ca în cazul tuturor pacienților cu diabet zaharat, este importantă consilierea pacienților cu privire la îngrijirea profilactică de rutină a piciorului.

Utilizarea în asociere cu insulină sau secretagogi ai insulinei despre care se știe că pot produce hipoglicemie

Atât saxagliptin, cât și dapagliflozin pot crește individual riscul de hipoglicemie atunci când sunt asociate cu insulină sau cu un secretagog al insulinei (sulfoniluree). Hipoglicemia nu apare la pacienți cărora li se administrează metformin ca monoterapie în condiții obișnuite de utilizare, însă este posibil să apară în timpul administrării concomitente cu alți agenți hipoglicemianți. Din acest motiv, în cazul utilizării acestor agenți în asociere cu Qtrilmet poate fi necesară reducerea dozei de insulină sau secretagog al insulinei, în scopul diminuării riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Intervenții chirurgicale

Tratamentul cu Qtrilmet trebuie întrerupt în momentul intervenției chirurgicale cu anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 de ore de la intervenția chirurgicală sau reluarea alimentației orale și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Administrarea substanțelor de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanțe de contrast, având ca rezultat acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Tratamentul cu Qtrilmet trebuie întrerupt înainte sau la momentul efectuării examenului imagistic și nu trebuie reluat decât la minimum 48 de ore după acesta, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Hematocrit crescut

Creșterea hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu dapagliflozin (vezi pct. 4.8); prin urmare, acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hematocrit deja crescut.

Determinări urinare de laborator

Din cauza mecanismului de acțiune a medicamentului, la pacienții aflați în tratament cu dapagliflozin testul glucozei în urină va fi pozitiv.

Utilizarea la pacienți tratați cu pioglitazonă

Deși o relație de cauzalitate între dapagliflozin și neoplasmul vezicii urinare este puțin probabilă (vezi pct. 4.8 și 5.3), ca măsură de precauție, tratamentul cu Qtrilmet nu este recomandat la pacienții cărora li se administrează concomitent pioglitazonă. Datele epidemiologice disponibile pentru pioglitazonă sugerează un risc ușor crescut de apariție a neoplasmului vezicii urinare la pacienții diabetici tratați cu pioglitazonă.

Utilizarea în asociere cu inductori potenți ai izoenzimelor CYP3A4

Utilizarea de inductori ai izoenzimelor CYP3A4 cum sunt glucocorticoizii, beta-2 agoniștii, diureticele, carbamazepina, dexametazona, fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina poate reduce efectul Qtrilmet de scădere a glicemiei. Controlul glicemic trebuie evaluat, mai ales la început, în cazul în care acest medicament este utilizat concomitent cu un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitolului (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu ajutorul testului 1,5-AG nu este recomandată, întrucât valorile 1,5-AG nu sunt fiabile din perspectiva evaluării controlului glicemic la pacienții care iau inhibitori ai SGLT2. Se recomandă utilizarea metodelor alternative de monitorizare a controlului glicemic.

Lactoza

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut în sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fiecare dintre substanțele active din compoziția Qtrilmet.

Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică datorită metformin, substanța activă din acest medicament (vezi pct 4.4). Trebuie evitat consumul de alcool și medicamente care conțin alcool.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și la un risc crescut de acidoză lactică. Qtrilmet trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri care necesită precauție la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele au activitate hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și controlul glicemic trebuie monitorizat mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente, iar pacientul trebuie ținut sub observație pentru pierderea controlului glicemic sau hipoglicemie. Dacă este necesar, doza de medicament hipoglicemiant trebuie ajustată în timpul terapiei cu celălalt medicament și la oprirea acestuia.

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Diuretice

Este posibil ca dapagliflozin să potențeze efectul diuretic al tiazidelor și diureticelor de ansă și să determine creșterea riscului de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Administrarea în asociere cu medicamente cu efect hipoglicemiant

Saxagliptin și dapagliflozin pot crește individual riscul de hipoglicemie atunci când sunt asociate cu insulină sau cu un secretagog de insulină. Hipoglicemia nu apare la pacienții cărora li se administrează metformin ca monoterapie în condiții obișnuite de utilizare, însă este posibil să apară în timpul administrării concomitente cu alte medicamente hipoglicemiante. Din acest motiv, în cazul utilizării acestor agenți în asociere cu Qtrilmet poate fi necesară administrarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei, în scopul diminuării riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Metformin

Metforminul se excretă nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți ai acestuia la om.

Saxagliptin

Metabolizarea saxagliptinului este mediată în principal de izoenzimele citocromului P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Metabolizarea dapagliflozin are loc în principal prin glucuronoconjugare mediată de uridindifosfat (UDP) glucuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

Efectul altor medicamente asupra metformin, saxagliptin sau dapagliflozin

Metformin

Nu au fost identificate interacțiuni relevante clinic.

Saxagliptin

Administrarea concomitentă de saxagliptin și inductori ai CYP3A4/5, alții decât rifampicina (cum ar fi carbamazepina, dexametazona, fenobarbitalul și fenitoina), nu a fost studiată și este posibil să determine scăderea concentrației plasmatice de saxagliptin și creșterea concentrației metabolitului său principal. Controlul glicemic trebuie evaluat cu atenție în cazul în care saxagliptin este utilizat concomitent cu un inductor puternic al izoenzimelor CYP3A4/5.

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu rifampicină, un inductor puternic al izoenzimelor CYP3A4/5 a redus C_{max} și ASC ale saxagliptinului cu 53% și respectiv 76%. Expunerea la metabolitul activ și inhibiția activității plasmatice a DPP-4 pe parcursul intervalului de doze nu au fost influențate de rifampicină (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu diltiazem, un inhibitor moderat al izoenzimelor CYP3A4/5, a determinat creșterea C_{max} și ASC ale saxagliptinului cu 63% și, respectiv, de 2,1 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au scăzut cu 44% și respectiv 34%. Aceste efecte farmacocinetice nu au relevanță clinică și nu necesită ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu ketoconazol, un inhibitor potent al izoenzimelor CYP3A4/5, a determinat creșterea valorilor C_{max} și ASC pentru saxagliptin cu 62% și, respectiv, de 2,5 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au scăzut cu 95% și respectiv 88%. Aceste efecte farmacocinetice nu au relevanță clinică și nu necesită ajustarea dozei.

În studiile cu voluntari sănătoși, nici farmacocinetica saxagliptinului, nici a metabolitului său principal nu au fost modificate în mod semnificativ de dapagliflozin, metformin, glibenclamidă, pioglitazonă, digoxină, diltiazem, simvastatină, omeprazol, antiacide sau famotidină.

Dapagliflozin

După administrarea concomitentă a dapagliflozinului cu rifampicină (un inductor al uridin-5'difosfo-glucuronozil transferazei [UGT] și al izoenzimelor CYP3A4/5), s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), însă fără efect clinic semnificativ asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozei. Nu se anticipează un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu, carbamazepină, fenitoină și fenobarbital).

După administrarea concomitentă a dapagliflozinului cu acid mefenamic (un inhibitor al UGT 1A9), s-a observat o creștere cu 55% a expunerii sistemice la dapagliflozin, însă fără efect clinic semnificativ asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore.

Farmacocinetica dapagliflozinului nu a fost modificată semnificativ de saxagliptin, metformin, pioglitazonă, sitagliptină, glimepirid, vogliboză, hidroclorotiazidă, bumetanid, valsartan sau simvastatină.

Efectul metforminului, saxagliptinului sau dapagliflozinului asupra altor medicamente

Metformin

Transportori cationici organici (TCO)

Metforminul este substrat al ambilor transportori, TCO1 și TCO2.

Administrarea metforminului concomitent cu:

- inhibitori ai TCO1 (precum verapamil) pot reduce eficacitatea metforminului;
- inductori ai TCO1 (precum rifampicina) pot crește gradul de absorbție la nivel gastrointestinal și eficacitatea metforminului;
- inhibitori ai TCO2 (precum cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetarib, isavuconazol) pot scădea eliminarea renală a metforminului și astfel, crește concentrațiile plasmatice ale acestuia;
- inhibitori ai ambilor transportori, TCO1 și TCO2 (precum crizotinib, olaparib) pot influența eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea acestor medicamente simultan cu metformin, în special la pacienții cu insuficiență renală, deoarece acest lucru poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de metformin (vezi pct. 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptinul nu a modificat în mod semnificativ farmacocinetica dapagliflozinului, metforminului, glibenclamidei (un substrat CYP2C9), pioglitazonei (un substrat CYP2C8 [major] și CYP3A4 [minor]), digoxinei (un substrat P-gp), simvastatinei (substrat CYP3A4), a componentelor active din contraceptive orale combinate (etinilestradiol și norgestimat), diltiazemului sau ketoconazolului.

Dapagliflozin

În studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la subiecți sănătoși, care au avut în principal un design cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica saxagliptinului, metforminului, pioglitazonei (un substrat al izoenzimelor CYP2C8 [major] și al enzimelor CYP3A4 [minor]), sitagliptinului, glicemipiridului (un substrat al enzimelor CYP2C9), hidroclorotiazidei, bumetanidului, valsartanului, digoxinei (un substrat al P-gp) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat CYP2C9), dar nici efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea unei singure doze de dapagliflozin 20 mg în asociere cu simvastatină (un substrat CYP3A4) a determinat o creștere de 19% a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31% a ASC pentru simvastatina acidă. Creșterea expunerilor la simvastatină și simvastatina acidă nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost studiată administrarea acestui medicament sau a componentelor sale (metformin clorhidrat, saxagliptin și dapagliflozin) la gravide. Studiile cu saxagliptin la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la administrarea în doze mari (vezi pct. 5.3). Studiile cu dapagliflozin la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării rinichilor în perioada corespunzătoare trimestrelor doi și trei de sarcină la om (vezi pct. 5.3). O cantitate limitată de date privind utilizarea metformin la gravide nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Studiile efectuate cu metformin la animale nu indică efecte toxice asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, parturirii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Qtrilmet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă se depistează o sarcină, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă, ca și pe durata sarcinii, este recomandat ca diabetul să nu fie tratat cu acest medicament, ci să fie utilizată în schimb insulina pentru a menține valorile glicemiei cât mai aproape de cele normale, în scopul diminuării riscului de malformații fetale asociate cu valori anormale de glicemie.

Alăptarea

Metforminul este excretat în laptele uman în cantități mici. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Nu se cunoaște dacă saxagliptin și dapagliflozin și/sau metabolii acestora se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția saxagliptinului și/sau a metabolitului său în lapte. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile de la animale au evidențiat excreția dapagliflozinului/metaboliților săi în lapte, precum și existența unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptați (vezi pct. 5.3).

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul acestui medicament sau a componentelor sale (clorhidrat de metformin, saxagliptin și dapagliflozin) asupra fertilității nu a fost studiat la om. Efectele asupra fertilității au fost observate atunci când saxagliptin s-a administrat la șobolani masculi și femele în doze mari, care au determinat semne evidente de toxicitate (vezi pct. 5.3). La șobolani masculi și femele, dapagliflozin nu a avut efecte asupra fertilității la niciuna dintre dozele testate. Pentru metformin, studiile la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Qtrilmet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În cazul conducerii de vehicule sau folosirii utilajelor, trebuie ținut cont de faptul că amețeala a fost raportată în studiile cu saxagliptin. În plus, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie la utilizarea acestui medicament în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut (de exemplu insulină, sulfoniluree).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în asociere cu Qtrilmet sunt infecțiile la nivelul tractului respirator superior (foarte frecvente), hipoglicemia în cazul utilizării concomitente cu SU (foarte frecvente), simptome gastrointestinale (foarte frecvente) și infecțiile tractului urinar (frecvente). Cetoacidoza diabetică poate surveni în cazuri rare, iar acidoza lactică, în cazuri foarte rare (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță al utilizării combinate de metformin, saxagliptin și dapagliflozin este comparabil cu reacțiile adverse identificate pentru mono-componentele respective.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe analiza datelor cumulate din trei studii clinice de fază 3, controlate cu placebo, derulate pe o perioadă de până la 52 de săptămâni la 1169 pacienți, dintre care 492 au fost tratați cu asocierea saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg și metformin (vezi pct. 5.1). Datele suplimentare cu privire la siguranță sunt colectate din studii clinice, studii post-autorizare de evaluare a siguranței utilizării și din experiența după punerea pe piață cu monocomponentele Qtrilmet. Reacțiile adverse asociate cu Qtrilmet sunt prezentate în tabelul 1. Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență au fost definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($\geq 1/100000$ și $< 1/10000$) și reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1. Prezentarea reacțiilor adverse pentru Qtrilmet

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente^A	Mai puțin frecvente^B	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior ^{¶1}	Infecție de tract urinar ^{#¶1} , vulvovaginită ² , balanită și infecție genitală asociată ^{#3} , gastroenterită ^{¶D}	Infecție fungică [#]		Fasceită necrozantă a perineului (gangrenă Fournier) ^{#,C,7}	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate ^{¶C}	Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic ^C		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie ^{D#¶} (în cazul utilizării concomitente cu SU)	Dislipidemie ^{#4}	Depleție volemică [#] , senzație de sete [#]	Cetoacidoză diabetică ^{#,H,7}	Acidoză lactică [§] , Deficit de vitamina B ₁₂ ^{§G}	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee [¶] , vertij [¶]				
Tulburări gastro-intestinale	Simptome gastro-intestinale ^{§F}	Dispepsie ^{D¶} , gastrită ^{D¶} , disgeuzie [§]	Constipație [#] , xerostomie [#] , pancreatită ^{¶C}			
Tulburări hepatobiliare					Disfuncții hepatice [§] , hepatită [§]	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie [#] , poliurie ^{#D,5}	Nicturie [#] , insuficiență renală [#]			
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie ^{#¶6}	Dermatită ^{¶C} , prurit ^{¶C} , urticarie ^{¶C}	Angioedem ^{¶C}	Eritem [§]	Pemfigoid bulos ^{C,7}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie [□] , dorsalgie [#] , mialgie ^{D□}				
Tulburări ale aparatului			Disfuncție erectilă [□] , prurit			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente^A	Mai puțin frecvente^B	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
genital și sânelui			genital [#] , prurit vulvovagina I [#]			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate [¶] D, edem periferic ^{¶D}				
Investigații diagnostice		Valori scăzute ale clearanței creatininei [#] , valori crescute ale hematocritulu I ^{#E}	Valori crescute ale creatininei din sânge [#] , valori crescute ale ureei din sânge [#] , scădere ponderală [#]			

Reacție adversă raportată pentru dapagliflozin.

¶ Reacție adversă raportată pentru saxagliptin.

§ Reacție adversă raportată pentru metformin.

□ Reacție adversă raportată pentru tratamentul combinat cu saxagliptin și metformin.

A Reacții adverse, cu excepția disgeuziei, raportate la $\geq 2\%$ dintre subiecții tratați cu combinația de saxagliptin + dapagliflozin + metformin în cadrul analizei datelor cumulate privind siguranța, sau dacă au fost raportate la $< 2\%$ în cadrul aceleiași analize, s-au bazat pe datele individuale ale mono-componentelor.

B Frecvențele tuturor reacțiilor adverse mai puțin frecvente s-au bazat pe datele mono-componentelor individuale.

C Reacții adverse care provin din datele obținute după punerea pe piață a saxagliptin sau dapagliflozin.

D Reacțiile adverse au fost raportate la $\geq 2\%$ dintre subiecți cu fiecare mono-component și la $\geq 1\%$ mai mult decât placebo, însă nu în cadrul analizei datelor cumulate privind siguranța.

E Valori ale hematocritului $> 55\%$ au fost raportate la $1,3\%$ dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg versus $0,4\%$ dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo.

F Simptomele gastrointestinale (termenii subsumați includ greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență) apar cel mai frecvent în timpul inițierii terapiei și se remit spontan în majoritatea cazurilor.

G Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției de vitamină B₁₂, care poate determina foarte rar o hipovitaminoză B₁₂ semnificativă clinic. Se are în vedere o astfel de etiologie dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.

H Raportate în studiul cu privire la obiectivele cardiovasculare cu dapagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Frecvența se bazează pe rata anuală.

I Infecția tractului respirator superior include următorii termeni preferați: rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior, faringită, rinită, sinuzită, faringită bacteriană, amigdalită, amigdalită acută, laringită, faringită virală și infecție virală a tractului respirator superior.

2 Infecția tractului urinar include următorii termeni preferați: infecție a tractului urinar, infecție a tractului urinar cu *Escherichia coli*, pielonefrită și prostatită.

3 Vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale asociate includ următorii termeni preferați: infecție vulvovaginală micotică, balanopostită, infecție genitală fungică, infecție vaginală și vulvovaginită.

4 Dislipidemia include următorii termeni preferați: dislipidemie, hiperlipidemie, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie.

5 Poliuria include următorii termeni preferați: poliurie și polakiurie.

6 Eruipția cutanată tranzitorie a fost identificată în timpul utilizării după punerea pe piață a saxagliptin și dapagliflozin. Au fost raportați următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice cu dapagliflozin: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă,

erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă.

⁷ Vezi pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

În analiza datelor agregate privind siguranța, incidența globală a hipoglicemiei (toate evenimentele raportate, inclusiv cele cu valori ale glicemiei *à jeun* raportate de laboratorul central $\leq 3,9$ mmol/l) a fost de 2,0% la subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg și saxagliptin 5 mg plus metformin (tratament asociat), 0,6% în grupul cu saxagliptin plus metformin și de 2,3% în grupul cu dapagliflozin plus metformin.

Într-un studiu cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat combinația saxagliptin și dapagliflozin plus metformin, cu sau fără SU, cu insulină plus metformin, cu sau fără SU, ratele globale de incidență pentru hipoglicemie la pacienții fără tratament de fond cu SU au fost de 12,7% pentru combinație față de 33,1% pentru insulină. Ratele globale de incidență a hipoglicemiei în două studii cu o durată de 52 de săptămâni, care au comparat tratamentul asociat cu glimepirid (SU), au fost: pentru primul studiu, 4,2% pentru tratamentul asociat *versus* 27,9% pentru glimepirid plus metformin *versus* 2,9% pentru dapagliflozin plus metformin; pentru al doilea studiu, 18,5% pentru tratamentul asociat comparativ cu 43,1% pentru glimepirid plus metformin.

Depleție volemică

În cadrul analizei datelor agregate privind siguranța, evenimentele asociate cu depleția volemică (hipotensiune arterială, deshidratare și hipovolemie) au reflectat evenimentele adverse cu dapagliflozin și au fost raportate la doi subiecți (0,4%) din grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (eveniment advers grav [EAS] de sincopă și un EA de scădere a volumului urinar) și la 3 subiecți (0,9%) din grupul de tratament cu dapagliflozin plus metformin (2 EA de sincopă și 1 EA de hipotensiune arterială).

Scăderea funcției renale

Asocierea metformin/saxagliptin/dapagliflozin: În cadrul analizei datelor agregate privind siguranța, pentru Qtrilmet, incidența evenimentelor adverse asociate cu scăderea funcției renale a fost de 2,0% la pacienții din grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, de 1,8% la pacienții din grupul de tratament cu saxagliptin plus metformin și de 0,6% la pacienții din grupul de tratament cu dapagliflozin plus metformin. Subiecții cu evenimente adverse de insuficiență renală au prezentat valori medii mai scăzute ale RFGe la o valoare inițială de 61,8 ml/minut/1,73 m² comparativ cu 93,6 ml/minut/1,73 m² în populația generală. Majoritatea evenimentelor au fost considerate non-grave, de intensitate medie sau moderată și s-au remis. Modificarea valorii medii a RFGe față de valoarea inițială în săptămâna 24 a fost -1,17 ml/minut/1,73 m² în grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/minut/1,73 m² în grupul de tratament cu saxagliptin plus metformin și 0,81 ml/minut/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: Reacții adverse corelate cu creșterea creatininei au fost raportate pentru dapagliflozin ca un monocomponent. Creșterea creatininei a fost în general tranzitorie în timpul tratamentului continuu sau reversibilă după întreruperea tratamentului.

Vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale asociate

Reacțiile adverse raportate de vulvovaginită, balanită și infecții genitale asociate din cadrul analizei datelor agregate privind siguranța au reflectat profilul de siguranță al dapagliflozin. Reacțiile adverse de infecție genitală au fost raportate la 3,0% dintre pacienții grupului de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,9% dintre pacienții grupului de tratament cu saxagliptin plus

metformin și 5,9% dintre pacienții grupului de tratament cu dapagliflozin plus metformin. Majoritatea cazurilor de infecție genitală au fost raportate la femei (84% dintre subiecții cu o infecție genitală), au avut intensitate ușoară sau moderată, s-au manifestat o singură dată, iar majoritatea pacientelor au continuat tratamentul.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul cu privire la obiectivele cardiovasculare efectuat cu dapagliflozin care a inclus 17160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Cetoacidoză diabetică

În studiul cu privire la obiectivele cardiovasculare efectuat cu dapagliflozin, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

Infecții de tract urinar

În cadrul analizei datelor agregate privind siguranța, infecțiile de tract urinar (ITU) au fost echilibrate între cele 3 grupuri de tratament: 5,7% în grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4% în grupul de tratament cu saxagliptin plus metformin și 5,6% în grupul de tratament cu dapagliflozin plus metformin. Un pacient din grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin a prezentat un EAS de pielonefrită și a întrerupt tratamentul. Majoritatea cazurilor de infecție de tract urinar a fost raportată la femei (81% dintre subiecții cu ITU); reacțiile au avut intensitate ușoară sau moderată, s-au manifestat o singură dată, iar majoritatea pacienților au continuat tratamentul.

Afecțiuni maligne

Saxagliptin/dapagliflozin în asociere: Au fost raportate tumori maligne sau nespecificate la 3 pacienți incluși în analiza datelor agregate privind siguranța. Acestea au fost evenimente adverse de neoplasm gastric, neoplasm pancreatic cu metastaze hepatice și carcinom mamar ductal invaziv apărute în grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin. Având în vedere timpul de latență scurt dintre prima expunere la medicament și diagnosticarea tumorii, o relație cauzală cu oricare dintre tipurile tumorale specifice este considerată ca fiind puțin probabilă.

Dapagliflozin: În analiza datelor agregate din 21 studii clinice controlate cu tratament activ și cu placebo, proporția globală de pacienți cu tumori maligne sau nespecificate a fost similară la cei cărora li s-a administrat dapagliflozin (1,50%) comparativ cu cei la care s-a administrat placebo/comparator (1,50%) și nu au existat semnale de carcinogenicitate sau mutagenicitate în datele obținute la animale (vezi pct. 5.3). Când se iau în considerare cazurile de tumori apărute la nivelul diferitelor sisteme și organe, riscul relativ asociat cu dapagliflozin a fost mai mare de 1 pentru unele tumori (vezică urinară, prostată, sân) și sub 1 pentru altele (de exemplu afecțiuni maligne hematologice și limfatice, tumori ovariene, ale tractului reno-urinar), fără să determine un risc global crescut de tumori asociate cu administrarea dapagliflozin. Riscul de creștere/scădere nu a fost statistic semnificativ la nivelul niciunui dintre sisteme și organe. Având în vedere faptul că nu au fost depistate tumori în studiile non-clinice, precum și timpul de latență scurt între prima expunere la medicament și diagnosticarea

tumorii, o relație de cauzalitate este considerată puțin probabilă. Dezechilibrul numeric în cazul tumorilor de sân, de vezică urinară și de prostată trebuie analizat cu atenție; acesta va fi investigat în continuare în studiile efectuate după punerea pe piață.

Investigații de laborator

Scăderea numărului de limfocite

Saxagliptin: În cadrul studiilor din programul clinic pentru saxagliptin, a fost observată o scădere de mică amplitudine a numărului absolut de limfocite, aproximativ 100 celule/microlitru comparativ cu placebo. Valorile medii ale numărului absolut de limfocite au rămas stabile în timpul administrării zilnice timp de până la 102 săptămâni. Această reducere a numărului mediu absolut de limfocite nu a fost asociată cu reacții adverse relevante clinic.

Lipide

Datele provenite din brațele de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, din cele 3 studii clinice individuale incluse în analiza cumulată, au demonstrat tendințe de creștere procentuală medie față de valoarea inițială (rotunjită la cea mai apropiată zecimală) în ceea ce privește colesterolul total (Total C) (variind de la 0,4% până la 3,8%), LDL-C (variind de la 2,1% până la 6,9%) și HDL-C (variind de la 2,3% până la 5,2%) și scăderea procentuală medie a trigliceridelor față de valoarea inițială (variind de la -3,0% la -10,8%).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 1169 de subiecți tratați, incluși în analiza datelor agregate privind siguranța din 3 studii clinice, 1007 (86,1%) au avut vârsta < 65 de ani, 162 (13,9%) au avut vârsta ≥ 65 de ani și 9 (0,8%) au avut vârsta ≥ 75 de ani. În general, cele mai frecvente evenimente adverse raportate la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și peste au fost similare celor raportate la cei cu vârsta < 65 de ani. Experiența terapeutică la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste este limitată, iar la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste este foarte limitată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat în funcție de starea clinică a pacientului. Saxagliptin și metabolitul său principal sunt eliminate prin hemodializă (23% din doză în decurs de 4 ore). Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată. Este posibil ca supradozajul mare sau riscurile concomitente asociate cu administrarea metformin să determine acidoză lactică. Acidoza lactică este o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminului este hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD25.

Mecanism de acțiune

Qtrilmet combină trei medicamente antidiabetice cu mecanisme de acțiune diferite și complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2: metformin clorhidrat, care face parte din clasa biguanidelor, saxagliptin, un inhibitor al DPP-4 și dapagliflozin, un inhibitor al SGLT2.

Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, ce scade atât glicemia bazală cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu produce hipoglicemie. Metforminul poate acționa prin trei mecanisme: prin reducerea producției hepatice de glucoză, inhibând gluconeogeneza și glicogenoliza, în mușchi, prin creșterea modestă a sensibilității la insulină, ameliorând captarea periferică și utilizarea glucozei și prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei. Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei. Metformin crește capacitatea de transport a tipurilor specifice de transportori membranari de glucoză (GLUT- 1 și GLUT- 4).

Saxagliptin este un inhibitor foarte potent (K_i : 1,3 nM), selectiv, reversibil, competitiv al DPP-4, o enzimă responsabilă pentru metabolizarea hormonilor incretinici. Aceasta are ca rezultat creșterea secreției de insulină dependentă de glucoză, reducând astfel valorile glicemiei *à jeun* și post-prandiale.

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i : 0,55 nM), selectiv și reversibil al co-transportorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2). Dapagliflozin blochează reabsorbția glucozei filtrate din segmentul S1 al tubulilor renali, reducând eficient glicemia printr-un mecanism dependent de glucoză și independent de insulină. Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia *à jeun*, cât și pe cea post-prandială, prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Excreția urinară crescută a glucozei prin inhibarea SGLT2 produce o diureză osmotică și poate avea ca rezultat scăderea TA sistolice.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța combinației în doză fixă metformin/saxagliptin/dapagliflozin a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, cu design dublu-orb, controlate cu tratament activ/placebo la subiecți adulți cu diabet zaharat de tip 2. Două studii cu tratament adjuvant, care au asociat fie dapagliflozin la saxagliptin plus metformin, fie saxagliptin la dapagliflozin plus metformin, au fost desfășurate pe o perioadă de 24 de săptămâni, urmată de o perioadă de extensie a tratamentului cu durată de 28 de săptămâni. Într-un studiu desfășurat pe parcursul unei perioade de 24 de săptămâni, saxagliptin și dapagliflozin asociate concomitent la metformin au fost comparate cu saxagliptin sau dapagliflozin asociate concomitent la metformin. Tratamentul cu saxagliptin și dapagliflozin într-unul din cele două studii confirmatorii, a fost comparat cu glimepirid la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformin. Alt studiu a comparat tratamentul cu saxagliptin și dapagliflozin cu insulină glargin la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformin asociat sau neasociat cu o sulfoniluree.

Controlul glicemic

Tratamentul adjuvant cu dapagliflozin la pacienți cu control glicemic inadecvat cu saxagliptin plus metformin

Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 24 de săptămâni și o perioadă de extensie a studiului de 28 săptămâni, a comparat asocierea secvențială a dapagliflozin 10 mg la saxagliptin 5 mg și metformin cu asocierea placebo la saxagliptin 5 mg (inhibitor DPP-4) și metformin, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat ($HbA_{1c} \geq 7\%$ și $\leq 10,5\%$). Trei sute douăzeci (320) de pacienți au fost randomizați în mod egal în grupele de tratament cu dapagliflozin în asociere cu saxagliptin plus metformin sau placebo plus saxagliptin plus metformin. Grupurile de tratament au fost proporțional echilibrate în ceea ce privește datele demografice, caracteristicile subiecților, caracteristicile bolii și istoricul medical. Vârsta medie a fost de 55,1 ani, iar pacienții de sex feminin au totalizat 54,4%. Durata medie a DZ2 la intrarea în studiu a fost de 7,6 ani, valoarea medie inițială a HbA_{1c} fiind de 8,2%. Toți pacienții urmaseră tratament cu

metformin în doză stabilă (1500 mg/zi sau mai mult) timp de minimum 8 săptămâni înainte de vizita de screening. Un număr de 101 pacienți fuseseră sub tratament cu inhibitor DPP-4 în doză maximă timp de minimum 8 săptămâni înainte de vizita de screening și apoi trecuseră la saxagliptin 5 mg timp de 8 săptămâni înainte de începerea studiului. Ceilalți pacienți, în număr de 219, au inițiat administrarea saxagliptin 5 mg cu 16 săptămâni înainte de începerea studiului.

Grupul de tratament cu dapagliflozin asociat secvențial la saxagliptin și metformin a obținut scăderi mai mari, semnificative statistic ($p < 0,0001$), ale valorilor HbA1c comparativ cu grupul cu placebo asociat secvențial la saxagliptin plus metformin, la 24 săptămâni (vezi tabelul 2). Efectul asupra valorilor HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52. Modificările medii ajustate față de valoarea inițială a HbA1c pentru grupurile de tratament cu dapagliflozin și saxagliptin plus metformin și cu placebo și saxagliptin plus metformin au fost de -0,74% (II 95%: -0,90, -0,57) și, respectiv, de 0,07% (II 95%: -0,13, 0,27). Diferența dintre grupurile de tratament din perspectiva modificării medii ajustate față de valoarea inițială în săptămâna 52 a fost de -0,81% (II 95%: -1,06, -0,55).

Tratamentul adjuvant cu saxagliptin la pacienți cu control glicemic inadecvat cu dapagliflozin plus metformin

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni, desfășurat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat ($HbA1c \geq 7\%$ și $\leq 10,5\%$) doar cu metformin și dapagliflozin, a comparat asocierea secvențială a saxagliptin 5 mg la dapagliflozin 10 mg și metformin cu asocierea placebo la dapagliflozin 10 mg și metformin: 153 de pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu saxagliptin în asociere cu dapagliflozin plus metformin și 162 de pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu placebo în asociere cu dapagliflozin plus metformin. Grupurile de tratament au fost proporțional echilibrate în ceea ce privește datele demografice, caracteristicile subiecților, caracteristicile bolii și istoricul medical. Vârsta medie a fost de 54,6 ani, iar pacienții de sex feminin au totalizat 52,7%. Durata medie a DZ2 la intrarea în studiu a fost de 7,7 ani, iar valoarea medie inițială a HbA1c de 7,9%. Pacienții erau în tratament cu metformin în doză stabilă (1500 mg/zi sau mai mult) timp de minimum 8 săptămâni înainte de vizita de screening și ulterior li s-a administrat metformin și dapagliflozin 10 mg timp de 10 săptămâni înainte de începerea studiului.

Grupul cu saxagliptin 5 mg asociat secvențial la dapagliflozin 10 mg și metformin a obținut scăderi ale valorilor HbA1c semnificativ mai mari din punct de vedere statistic (valoare $p < 0,0001$) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo asociat secvențial la dapagliflozin plus metformin, la 24 de săptămâni (vezi Tabelul 2). Efectul asupra valorilor HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut la săptămâna 52. În săptămâna 52, modificările medii ajustate față de valoarea inițială a HbA1c în grupurile cu saxagliptin și dapagliflozin plus metformin și cu placebo și dapagliflozin plus metformin au fost de -0,38% (II 95%: -0,53; -0,22) și, respectiv, de 0,05% (II 95%: -0,11; 0,20). Diferența dintre grupurile de tratament din perspectiva modificării medii ajustate față de valoarea inițială în săptămâna 52 a fost de -0,42% [II 95%: -0,64, -0,20].

Tabelul 2. Modificarea HbA1c față de momentul inițial în săptămâna 24, după excluderea datelor obținute ulterior utilizării medicației de salvare la subiecții randomizați – studiile MB102129 și CV181168

Parametrul de eficacitate	Studiile clinice cu asocieri secvențiale			
	Studiul MB102129		Studiul CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg asociat la saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg asociat la dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) în săptămâna 24*				
Valoare inițială (medie)	8,24	8,16	7,95	7,85
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată [‡]) (Î 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)
Diferența în efectul HbA1c Medie ajustată (Î 95%)	-0,72 (-0,91; -0,53)		-0,35 (-0,52; -0,18)	
Valoare p	< 0,0001		< 0,0001	

* LRM = măsurători longitudinale repetate (utilizând valorile înainte de salvare).

[†] N este numărul de pacienți randomizați și tratați pentru care sunt disponibile valorile inițiale și cele determinate la cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității.

[‡] Media celor mai mici pătrate în funcție de valorile inițiale.

Proporția pacienților care au obținut valori HbA1c < 7% în studiul MB102129 și studiul CV181168

Proporția pacienților care au obținut valori HbA1c < 7,0% în săptămâna 24 în grupul cu tratament adjuvant, care a asociat dapagliflozin 10 mg la saxagliptin 5 mg plus metformin a fost mai mare în grupul cu dapagliflozin 10 mg și saxagliptin 5 mg plus metformin, de 38,0% (Î 95% [30,9 ; 45,1]) comparativ cu placebo plus saxagliptin 5 mg plus metformin, de 12,4% (Î 95% [7,0; 17,9]). Efectul asupra valorilor HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52. Proporția ajustată a subiecților care au obținut HbA1c < 7% în săptămâna 52 a fost de 29,4% în grupul cu dapagliflozin și saxagliptin plus metformin și de 12,6% în grupul cu placebo și saxagliptin plus metformin. Diferența procentuală ajustată în săptămâna 52 între grupurile de tratament a fost de 16,8%.

Proporția pacienților care au obținut valori ale HbA1c < 7% în săptămâna 24 pentru tratamentul adjuvant cu saxagliptin 5 mg asociat la dapagliflozin 10 mg plus metformin a fost mai mare în grupul cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg plus metformin, de 35,3% (Î 95% 28,2; 42,2) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo plus dapagliflozin 10 mg plus metformin, de 23,1% (Î 95% [16,9; 29,3]). Efectul asupra valorilor HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52. Proporția ajustată a subiecților cu valori ale HbA1c < 7,0% în săptămâna 52 a fost de 29,3% în grupul cu saxagliptin și dapagliflozin plus metformin și de 13,1% în grupul cu placebo și dapagliflozin

plus metformin. Diferența procentuală ajustată între grupurile de tratament în săptămâna 52 a fost de 16,2%.

Tratamentul cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin

În total, 534 de pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie ($HbA1c \geq 8\%$ și $\leq 12\%$) au participat la acest studiu clinic randomizat, cu design dublu-orb, controlat cu tratament activ, de superioritate, cu durată de 24 de săptămâni, care a comparat tratamentul combinat cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg asociate concomitent la metformin cu saxagliptin 5 mg (inhibitor al DPP-4) sau dapagliflozin 10 mg (inhibitor SGLT2) în asociere cu metformin. Grupele de tratament au fost proporțional echilibrate în ceea ce privește datele demografice, caracteristicile subiecților, caracteristicile bolii și istoricul medical. Vârsta medie a fost 53,8 ani, iar pacienții de sex feminin au totalizat 49,8%. Durata medie a DZ2 la intrarea în studiu a fost de 7,6 ani, valoarea medie inițială a $HbA1c$ de 8,94%, iar pacienții fuseseră tratați cu metformin în doză stabilă (1500 mg/zi sau mai mult) timp de minimum 8 săptămâni înainte de vizita de screening. Pacienții au fost randomizați la unul dintre cele trei grupuri de tratament dublu-orb, pentru a li se administra saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin, saxagliptin 5 mg și placebo în asociere cu metformin sau dapagliflozin 10 mg și placebo în asociere cu metformin.

La 24 de săptămâni, în grupul cu saxagliptin și dapagliflozin au fost obținute reduceri semnificativ mai mari ale valorilor $HbA1c$ față de grupul cu saxagliptin sau cu dapagliflozin (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Valori ale $HbA1c$ în săptămâna 24 în studiul controlat cu tratament activ, care a comparat combinația saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg asociate concomitent la metformin cu tratamentul cu saxagliptin 5 mg sau cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin

Parametrul de eficacitate	Saxagliptin 5 mg dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
$HbA1c$ (%) în săptămâna 24*			
Valoare inițială (medie)	8,93	9,03	8,87
Modificarea față de valoarea inițială (valoare medie ajustată [‡]) (Interval de încredere ÎI 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferența față de saxagliptin + metformin (valoare medie ajustată [‡]) (ÎI 95%)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Diferența față de dapagliflozin + metformin (valoare medie ajustată [‡]) (ÎI 95%)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = măsurători longitudinale repetate utilizând valorile existente înainte de medicația de salvare.

[†] Pacienți randomizați și tratați.

[‡] Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.

[§] Valoare $p < 0,0001$.

[¶] Valoare $p = 0,0166$.

Majoritatea pacienților din acest studiu a prezentat valori ale $HbA1c$ inițiale $> 8\%$ (vezi Tabelul 4). Tratamentul combinat cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg în asociere la metformin a demonstrat în mod constant scăderi mai ample ale valorilor $HbA1c$, indiferent de valorile inițiale ale

HbA1c, comparativ cu saxagliptin sau dapagliflozin asociate fiecare cu metformin. Într-o analiză pe subgrupuri, separată, pre-specificată, scăderile medii ale HbA1c față de momentul inițial au fost în general mai ample la pacienții cu valori inițiale mai mari ale HbA1c.

Tabelul 4. Analiza HbA1c pe subgrupuri, în funcție de valorile HbA1c inițiale, în săptămâna 24, la pacienții randomizați

Tratamente	Modificarea medie ajustată față de momentul inițial în funcție de valorile HbA1c inițiale		
	< 8,0%	≥ 8% - < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Modificare medie ajustată față de valoarea inițială (Î 95%)	-0,80 (n=37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptin + metformin Modificare medie ajustată față de valoarea inițială (Î 95%)	-0,69 (n=29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + metformin Modificare medie ajustată față de valoarea inițială (Î 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 = numărul de pacienți fără valori lipsă la momentul inițial și în săptămâna 24.

Proporția pacienților care au obținut valori HbA1c < 7%

În săptămâna 24, o proporție de 41,4% (Î 95% [34,5; 48,2]) dintre pacienții grupului de tratament combinat cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg au obținut valori HbA1c mai mici de 7%, comparativ cu 18,3 % (Î 95% [13,0; 23,5]) dintre pacienții grupului de tratament cu saxagliptin 5 mg și 22,2% (Î 95% [16,1; 28,3]) dintre pacienții grupului cu dapagliflozin 10 mg.

Tratament cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg în comparație cu glimepirid la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin

Un studiu randomizat, cu design dublu-orb, controlat cu tratament activ, cu grupuri paralele, cu durata de 52 de săptămâni și o extensie cu tratament orb timp de 104 săptămâni, a comparat tratamentul cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg plus metformin, administrat o dată pe zi, cu glimepirid (o sulfoniluree) administrat în doze crescute progresiv de la 1 la 6 mg plus placebo în asociere cu metformin, la pacienți cu DZ2 la care controlul glicemiei era inadecvat ($HbA1c \geq 7,5\%$ și $\leq 10,5\%$) doar cu metformin. Pacienților tratați cu glimepirid/placebo li s-au administrat doze crescute progresiv, începând de la 1 mg pe zi, timp de 12 săptămâni, până la obținerea unui efect glicemic optim ($FPG < 6,1$ mmol/l) sau până la doza maximă tolerabilă. Ulterior, doza de glimepirid/placebo a fost menținută constantă, cu excepția scăderii progresive a dozei pentru prevenirea hipoglicemiei.

La săptămâna 52, modificarea medie ajustată a HbA1c față de valoarea inițială a fost -1,35% pentru saxagliptin 5 mg și grupul dapagliflozin 10 mg plus cu metformin (N=218), comparativ cu -0,98% pentru grupul glimepirid plus metformin (N=212) (diferența -0,37%, Î 95% [-0,57; -0,18], $p < 0,001$).

Tratamentul cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg în comparație cu insulina glargin la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin asociat sau neasociat cu o sulfoniluree

Un studiu randomizat, deschis, controlat cu tratament activ, cu grupuri paralele, cu durata de 24 săptămâni și o extensie de 28 săptămâni, a comparat saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg

administrare orală în doză unică zilnic plus metformin asociat sau neasociat cu sulfoniluree, cu insulina glargin administrată subcutanat, în doze progresiv crescute, plus metformin asociat sau neasociat cu o sulfoniluree la pacienți cu DZ2 și control glicemic inadecvat ($HbA1c \geq 8,0\%$ și $\leq 12,0\%$).

La săptămâna 24, modificarea medie ajustată a $HbA1c$ față de valoarea inițială a fost $-1,67\%$ pentru saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg plus metformin asociat sau neasociat cu SU ($N=319$), care a fost noninferior modificării de $-1,54\%$ pentru pacienții grupului tratat cu insulină glargin plus metformin asociat sau neasociat cu SU (diferență de $-0,13\%$, II 95% $[-0,30; -0,03]$).

Greutate corporală

Tratamentul asociat cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg comparativ cu glimepirid la pacienții cu DZ2 și control glicemic inadecvat numai cu metformin a determinat o diferență semnificativă în ceea ce privește modificarea medie a greutății corporale în săptămâna 52. Modificarea medie ajustată față de valoarea inițială a fost de $-3,11$ kg (II 95% $[-3,65; -2,57]$) pentru grupul cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg plus metformin și de $0,95$ kg (II 95% $[0,38; 1,51]$) pentru grupul cu glimepirid plus metformin. Diferența de greutate medie între grupurile de tratament a fost de $-4,06$ kg (II 95% $[-4,84; -3,28]$ $p < 0,001$) în săptămâna 52.

Asocierea saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg plus metformin cu sau fără sulfoniluree, comparativ cu tratamentul cu insulină glargin și metformin, cu sau fără SU, a determinat o diferență semnificativă în ceea ce privește modificarea greutății corporale în săptămâna 24. Modificarea medie față de valorile inițiale a fost de $-1,50$ kg (II 95% $[-1,89; -1,11]$) pentru grupul cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg plus metformin față de $2,14$ kg (II 95% $[1,75; 2,54]$) în grupul cu insulină glargin plus metformin. Diferența dintre grupurile de tratament din perspectiva greutății corporale medii a fost de $-3,64$ kg (II 95% $[-4,20; -3,09]$ $p < 0,001$).

În studiul privind asocierea concomitentă de saxagliptin și dapagliflozin, modificarea medie ajustată față de momentul inițial a greutății corporale în săptămâna 24 (după excluderea datelor obținute după administrarea medicației de salvare) a fost de $-2,05$ kg (II 95% $[-2,52; -1,58]$) în grupul cu saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin și de $-2,39$ kg (II 95% $[-2,87; -1,91]$) în grupul cu dapagliflozin 10 mg plus metformin, pe când în grupul cu saxagliptin 5 mg plus metformin nu a fost observată nicio modificare ($0,00$ kg) (II 95% $[-0,48; 0,49]$).

Tensiune arterială

În studiul MB102129 și în studiul CV181168, tratamentul cu Qtrilmet a determinat modificarea tensiunii arteriale sistolice față de momentul inițial cu valori cuprinse în intervalul $-1,3$ până la $-2,2$ mmHg și a tensiunii arteriale diastolice cu valori cuprinse în intervalul $-0,5$ până la $-1,2$ mmHg, consecință a efectului diuretic ușor al Qtrilmet. Efectele de reducere modestă a TA au fost constante în timp și un număr similar de pacienți au prezentat TA sistolică < 130 mmHg sau TA diastolică < 80 mmHg în săptămâna 24, în toate grupurile de tratament.

În studiul care a comparat asocierea terapeutică saxagliptin plus dapagliflozin cu tratamentul cu glimepirid la pacienți inadecvat controlați doar cu metformin, scăderea tensiunii arteriale sistolice în săptămâna 52 în grupul cu saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin ($-2,6$ mmHg, II 95% $[-4,4; -0,8]$) a fost mai mare decât în grupul cu glimepirid plus metformin ($1,0$ mmHg, II 95% $[-0,9; 2,9]$). Diferența dintre grupurile de tratament din punct de vedere al TA sistolice a fost de $-3,6$ mmHg (II 95% $[-6,3; -1,0]$ $p = 0,007$).

Siguranță cardiovasculară

În cadrul analizei datelor agregate privind siguranța, evenimente cardiovasculare care au fost adjuocate și confirmate ca evenimente cardiovasculare (EC) au fost raportate la un total de 1,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, la 0,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu saxagliptin plus metformin și la 0,9% dintre pacienții din grupul de tratament cu dapagliflozin plus metformin.

Metformin

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul dietei ca monoterapie a arătat:

- o scădere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații a diabetului zaharat în grupul cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani) versus exclusiv dietă (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p = 0,0023$ și versus grupurile reunite cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p = 0,0034$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, exclusiv dietă 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p = 0,017$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani versus exclusiv dietă 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,011$) și versus grupurile reunite cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p = 0,021$);
- o scădere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, exclusiv dietă 18 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p = 0,01$).

Evaluarea efectelor vasculare ale saxagliptin înregistrate la pacienții cu diabet zaharat - tromboliză în infarct miocardic (Studiul SAVOR)

SAVOR a fost un studiu cu privire la efectele CV efectuat la 16 492 pacienți cu HbA1c $\geq 6,5\%$ și $<12\%$ (12 959 cu afecțiuni CV stabilite; 3533 doar cu factori de risc multipli) care au fost randomizați la tratament cu saxagliptin ($n=8280$) sau administrare de placebo ($n=8212$) ca tratament asociat standardului regional de îngrijire pentru HbA1c și factorii de risc cardiovascular. Populația studiului a inclus pacienți cu vârsta ≥ 65 ani ($n=8561$) și cu vârsta ≥ 75 de ani ($n=2330$), cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară ($n=13 916$), moderată ($n=2240$) sau severă ($n=336$).

Criteriul principal de evaluare a siguranței (non-inferioritate) și eficacității (superioritate) a fost un criteriu de evaluare compus constând în determinarea intervalului de timp până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente adverse majore cardiovasculare (MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral ischemic neletal.

După o perioadă medie de monitorizare de 2 ani, studiul și-a îndeplinit criteriul principal de evaluare a siguranței, demonstrând că saxagliptin nu crește riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu placebo, când este asociat tratamentului de fond.

Nu a fost observat un beneficiu în privința MACE sau mortalității de orice cauză.

O componentă a criteriului secundar de evaluare compus, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, a apărut cu o frecvență mai mare în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică nominală în favoarea placebo [RR = 1,27; (ÎI 95% 1,07 ; 1,51); $P = 0,007$]. Factorii clinic relevanți predictivi ai riscului relativ crescut în cazul tratamentului cu saxagliptin nu au putut fi identificați cu certitudine. Pacienții cu risc mai crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, indiferent de tratamentul urmat, au putut fi identificați pornind de la factorii de risc cunoscuți pentru insuficiență cardiacă, precum antecedente de insuficiență cardiacă sau disfuncție renală la momentul inițierii tratamentului. Cu toate acestea, pentru subiecții tratați cu saxagliptin, cu antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului, nu a

existat un risc crescut comparativ cu placebo pentru criteriile de evaluare compuse primare sau secundare sau pentru mortalitatea de orice cauză.

Un alt criteriu de evaluare secundar, mortalitatea de orice cauză, a apărut cu o frecvență de 5,1% în grupul tratat cu saxagliptin și de 4,6% în grupul cu placebo. S-a observat o distribuție uniformă a deceselor de cauză CV în cadrul grupurilor de tratament. A existat un dezechilibru în ceea ce privește numărul de decese de altă cauză decât cea CV, cu mai multe evenimente în cazul saxagliptin (1,8%) decât în cazul placebo (1,4%) [HR = 1,27; (ÎI 95% 1,00 ; 1,62); P = 0,051].

Dapagliflozin

A fost efectuată o metaanaliză a evenimentelor cardiovasculare observate în programul de dezvoltare clinică. În acest program, 34,4% dintre subiecți au prezentat boli cardiovasculare în antecedente (excluzând hipertensiunea arterială) la momentul inițial și 67,9% au avut hipertensiune arterială. Riscul relativ pentru comparația dintre dapagliflozin și comparator a fost de 0,79 (ÎI 95%: 0,58; 1,07), ceea ce indică faptul că în această analiză dapagliflozin nu s-a asociat cu o creștere a riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Decesul de cauză cardiovasculară, IM și accidentul vascular cerebral au fost observate cu un risc relativ de 0,77 (ÎI 95%: 0,54; 1,10).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Qtrilmet la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost confirmată bioechivalența dintre comprimatele Qtrilmet și componentele individuale (metformin cu eliberare modificată, saxagliptin și dapagliflozin) sub formă de comprimate la subiecți sănătoși, în cazul administrării *à jeun*.

Absorbție

Metformin: După administrarea orală a unei singure doze de metformin sub formă de comprimat cu eliberare prelungită se obține C_{max} cu o valoare mediană de 7 ore și un interval de 4 până la 8 ore. Gradul de absorbție a metforminului (măsurat prin ASC) din comprimatul cu eliberare prelungită a crescut cu aproximativ 50% când a fost administrat împreună cu alimente. Nu a existat nici un efect al alimentelor asupra valorilor C_{max} și T_{max} ale metforminului.

Saxagliptin: Saxagliptin a fost rapid absorbit după administrarea orală în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale saxagliptinului și ale principalului său metabolit fiind atinse în decurs de 2, respectiv, 4 ore (T_{max}). Valorile C_{max} și ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin, iar această proporționalitate cu doza a fost observată la doze de până la 400 mg. După administrarea unei doze orale unice de 5 mg saxagliptin la subiecți sănătoși, valorile medii plasmatice ale ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 78 ng·oră/ml și, respectiv, 214 ng·oră/ml. Valorile corespunzătoare ale C_{max} plasmatice au fost 24 ng/ml și respectiv 47 ng/ml. Coeficienții de variabilitate intra-individuală ai C_{max} și ASC pentru saxagliptin au fost sub 12%.

Dapagliflozin: După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. În general, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse în primele 2 ore după administrarea *à jeun*. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC obținute după administrarea dozelor zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng oră/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%. Alimentele au efecte relativ modeste asupra farmacocineticii dapagliflozin la subiecții sănătoși. Administrarea cu o masă hiperlipidică scade valorile C_{max} ale dapagliflozin cu până la 50% și prelungește T_{max} cu aproximativ o oră, însă nu modifică valorile ASC

comparativ cu administrarea à jeun. Aceste modificări nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic.

Distribuție

Metformin: Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metforminul se repartizează în eritrocite. Concentrația maximă sanguină este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și se atinge aproximativ simultan. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. Media V_d a variat între 63 l și 276 l.

Saxagliptin: *In vitro*, legarea de proteinele plasmatică a saxagliptinului și a principalului său metabolit în serul uman este neglijabilă. Astfel, nu se anticipează ca modificările concentrațiilor proteinelor sangvine din diverse afecțiuni (de exemplu insuficiență renală sau hepatică) să modifice distribuția saxagliptin. Volumul de distribuție a saxagliptin a fost 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se leagă de proteinele serice în proporție de aproximativ 91%. Legarea de proteine nu a fost modificată în diverse afecțiuni (de exemplu insuficiență renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuție a dapagliflozin la starea de echilibru farmacocinetic a fost de 118 l.

Metabolizare

Metformin: Metformin se elimină nemodificat pe cale urinară. Nu s-au identificat metaboliți la om.

Saxagliptin: Metabolizarea saxagliptin este mediată în principal de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Metabolitul activ principal al saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, este, de asemenea, un inhibitor selectiv, reversibil, competitiv al DPP-4, cu o potență egală cu jumătate din cea a saxagliptinului.

În studiile *in vitro*, saxagliptin și metabolitul său principal nu au avut nici efect inhibitor asupra izoenzimelor CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 și nici efect inductor asupra izoenzimelor CYP1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin suferă un proces extensiv de metabolizare, în urma căruia rezultă în principal dapagliflozin 3-O-glucuronid, care este un metabolit inactiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronid sau alți metaboliți nu contribuie la efectele hipoglicemiante. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă la nivel hepatic și renal, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

În studiile *in vitro*, dapagliflozin nu a avut nici efect inhibitor asupra citocromului P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 și nici efect inductor asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Astfel, nu se anticipează ca dapagliflozin să modifice clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate de aceste enzime.

Eliminare

Metformin: Clearance-ul renal al metformin este >400 ml/minut, ceea ce indică faptul că metformin este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Saxagliptin: Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 2,5 ore și, respectiv, 3,1 ore, iar valoarea medie a $t_{1/2}$ pentru inhibarea plasmatică a DPP-4 a fost de 26,9 ore. Saxagliptin este eliminat atât pe cale renală, cât și hepatică. După administrarea unei doze unice de 50 mg ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36% și 75% din doză au fost eliminate în urină sub formă de saxagliptin, metabolitul principal al acestuia și, respectiv, ca radioactivitate totală. Valoarea medie a clearance-ului renal al saxagliptin (~230 ml/minut) a depășit valoarea medie a ratei estimate a filtrării glomerulare (~120 ml/minut),

sugerând o componentă de excreție renală activă.

Dapagliflozin: Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru dapagliflozin a fost 12,9 ore după administrarea unei doze orale unice de dapagliflozin 10 mg la subiecți sănătoși. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/minut. Dapagliflozin și metaboliții săi se elimină în principal prin excreție urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puțin de 2%.

Liniaritate

Metformin: la starea de echilibru, valorile ASC și C_{max} pentru metformin cu eliberare prelungită sunt mai mici decât cele proporționale cu doza, în intervalul unor doze de 500 până la 2000 mg administrate o dată pe zi.

Saxagliptin: Valorile C_{max} și ASC ale saxagliptin și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin. În cazul administrării repetate a unor doze zilnice unice, la niciun nivel de doză nu au fost observate fenomene apreciable de acumulare pentru saxagliptin sau metabolitul principal al acestuia. Nu au fost observate nici efecte de dependență de doză sau de timp în ceea ce privește clearance-ul saxagliptin și al metabolitului său principal, pe parcursul a 14 zile de administrare a saxagliptin o dată pe zi, în doze variind între 2,5 mg și 400 mg.

Dapagliflozin: Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 și 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat odată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată pe o durată de până la 24 săptămâni.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Metformin: Datele disponibile la subiecți cu insuficiență renală moderată sunt rare și nu se poate face o estimare fiabilă a expunerii sistemice la metformin în acest subgrup comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La pacienți cu funcție renală scăzută, timpul de înjumătățire plasmatică și în sângele periferic pentru metformin este prelungit, iar clearance-ul renal este scăzut, ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatice de metformin (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Saxagliptin: După administrarea unei doze unice de saxagliptin la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (sau BRST), evaluată astfel în funcție de clearance-ul creatininei, valorile medii ale ASC pentru saxagliptin au fost de 1,2 ori, până la de 2,1 ori și, respectiv, până la de 4,5 ori mai mari decât valorile ASC la subiecți cu funcție renală normală. Valorile ASC pentru 5-OH-saxagliptin au fost, de asemenea, crescute. Gradul insuficienței renale nu a afectat C_{max} pentru saxagliptin sau metabolitul său principal.

Dapagliflozin: La starea de echilibru farmacocinetic (20 mg dapagliflozin administrat o dată pe zi timp de 7 zile), pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistemice medii la dapagliflozin cu 32%, 60% și, respectiv, 87% mai mari decât cele ale pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală. La starea de echilibru farmacocinetic, excreția urinară a glucozei în 24 de ore a depins în foarte mare măsură de funcția renală, iar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, moderată sau severă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 și, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut.

Insuficiență hepatică

Metformin clorhidrat: Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu metformin la pacienți cu insuficiență hepatică.

Saxagliptin: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), expunerile la saxagliptin au fost de 1,1, 1,4 și, respectiv, de 1,8 mai mari, iar expunerile la BMS-510849 (metabolit al saxagliptin) au fost cu 22%, 7% și, respectiv, 33% mai mici decât cele observate la subiecți sănătoși.

Dapagliflozin: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clase A și B Child-Pugh), C_{max} medie și ASC pentru dapagliflozin au fost cu până la 12% și, respectiv, 36% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), C_{max} medie și ASC pentru dapagliflozin au fost cu 40% și, respectiv, 67% mai mari decât la subiecții sănătoși cu caracteristici comparabile din grupul martor.

Vârstnici

Metformin clorhidrat: Date limitate din studiile farmacocinetice controlate privind metformin la subiecți vârstnici sănătoși sugerează că, în cazul metformin, clearance-ul plasmatic total este scăzut, timpul de înjumătățire este prelungit, iar C_{max} este crescută, comparativ cu subiecții tineri sănătoși. Din aceste date, se pare că modificarea farmacocineticii metforminului cu înaintarea în vârstă este în principal determinată de o modificare a funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Saxagliptin: Pacienții vârstnici (65-80 ani) au avut valori ale ASC pentru saxagliptin cu aproximativ 60% mai mari decât pacienții tineri (18-40 ani). Nu se consideră că aceste valori au semnificație clinică.

Dapagliflozin: Nu există o creștere semnificativă clinic a expunerii determinată doar de vârstă la subiecții cu vârsta de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa creșterea expunerii determinată de scăderea funcției renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii privind expunerea la medicament în cazul pacienților cu vârsta > 70 ani.

Sex

Metformin clorhidrat: Parametrii farmacocinetici ai metformin nu diferă semnificativ între subiecții normali și pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în cazul analizării în funcție de sex (bărbați = 19, femei = 16). În mod similar, în studiile clinice controlate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, efectul antihiperglicemiant al metformin a fost comparabil la bărbați și femei.

Saxagliptin: Pacienții de sex feminin au prezentat valori ale expunerii sistemice la saxagliptin cu aproximativ 25% mai mari. Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica saxagliptin între bărbați și femei.

Dapagliflozin: S-a estimat că ASC_{ss} medie pentru dapagliflozin este cu aproximativ 22% mai mare la femei decât la bărbați.

Rasă

Metformin clorhidrat: Nu s-au efectuat studii privind parametrii farmacocinetici ai metformin în funcție de rasă.

Saxagliptin: Rasa nu a fost identificată ca fiind o covariabilă cu efect semnificativ statistic asupra clearance-ului aparent al saxagliptin și metabolitului său.

Dapagliflozin: Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la rasa caucaziană, populația de origine africană sau asiatică.

Greutate corporală

Saxagliptin: Greutatea corporală a avut un impact mic și nesemnificativ clinic asupra expunerii la saxagliptin. Femeile au prezentat valori ale expunerii sistemice la saxagliptin cu aproximativ 25% mai mari, această diferență nu a fost considerată semnificativ clinic.

Dapagliflozin: S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade odată cu creșterea greutatei corporale. În consecință, pacienții cu greutate corporală mică pot avea o expunere mai mare, iar cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere redusă într-o anumită măsură. Totuși, aceste diferențe privind expunerea nu au fost considerate semnificativ clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice cu metformin, saxagliptin sau dapagliflozin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea sau carcinogenicitatea.

Saxagliptin: La maimuțele cynomolgus, saxagliptin a provocat leziuni cutanate reversibile (cruste, ulceratii și necroze) la nivelul extremităților (coadă, degete, scrot și/sau nas). Doza la care nu apare nicio reacție adversă (NOEL) în cazul leziunilor este de 1 și 2 ori mai mare decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său principal, în cazul dozei recomandate la om, de 5 mg/zi (DRO). Relevanța clinică a leziunilor cutanate nu este cunoscută, iar leziunile cutanate nu au fost observate la om.

Efecte la nivelul sistemului imunitar, de hiperplazie limfoidă, neprogresivă, minimă la nivelul splinei, ganglionilor limfatici și măduvei osoase hematogene fără sechele, au fost raportate la toate speciile testate la expuneri începând cu valori de 7 ori mai mari decât DRO.

Saxagliptin a cauzat toxicitate gastro-intestinală la câini, inclusiv scaune sanguinolente/cu mucus și enteropatie la doze mai mari cu NOEL de 4 și 2 ori mai mari decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său principal în cazul administrării DRO. Efectul asupra greutății puilor a fost înregistrat post-natal până în ziua 92 la femele și, respectiv, 120 la masculi.

În cazul asocierii metformin/saxagliptin/dapagliflozin nu s-au efectuat studii non-clinice.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Metformin: Studiile efectuate cu metformin la animale nu indică efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale.

Saxagliptin: Saxagliptin are efecte asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan la doze mari, care produc semne manifeste de toxicitate. Saxagliptin nu s-a dovedit teratogen la niciuna din dozele evaluate la șobolan sau iepure. La doze mari, la șobolani, saxagliptin a provocat osificare redusă (o întârziere a dezvoltării) a pelvisului fetal și greutate fetală redusă (în prezența toxicității pentru organismul matern), cu NOEL de 303 și 30 de ori mai mare decât expunerea la om pentru saxagliptin și, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. La iepuri, efectele saxagliptin s-au limitat la variații scheletale minore, observate numai la doze toxice pentru organismul matern (NOEL de 158 și 224 de ori expunerea la om pentru saxagliptin și, respectiv, metabolitul său principal, la DRO). Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolani, saxagliptin a determinat scăderea greutății puilor la doze toxice pentru organismul matern, cu NOEL de 488 și 45 de ori mai mare decât expunerea la om pentru saxagliptin și, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. Efectul asupra greutății puilor a fost înregistrat post-natal până în ziua 92 la femele și, respectiv, 120 la masculi.

Dapagliflozin: Administrarea directă a dapagliflozin la șobolani tineri recent înțărcați și expunerea indirectă din ultima perioadă a gestației (intervale de timp care corespund trimestrelor al doilea și al

treilea de sarcină la om, din punct de vedere al maturării renale) și din timpul alăptării se asociază, fiecare, cu creșterea incidenței și/sau severității dilatării bazinetului sau tubulilor renali la descendenți.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, în cazul administrării directe a dapagliflozin la șobolani tineri din ziua 21 și până în ziua 90 postnatal, dilatarea bazinetului și tubulilor renali (cu creșteri dependente de doză a greutateii rinichilor și hipertrofie renală macroscopică) au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost de ≥ 15 ori mai mari față de doza maximă recomandată la om. Dilatarea bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

Dapagliflozin a fost administrat femelelor gestante de șobolan din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatal, iar puii au fost expuși indirect *in utero* și pe toată durata alăptării. La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observat o creștere a incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (la expuneri maternelle și ale puilor la dapagliflozin de 1415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om [DRO]). Alte efecte de toxicitate asupra dezvoltării au fost limitate la scăderi ale greutateii corporale a puilor, dependente de doză și observate numai la doze de ≥ 15 mg/kg/zi (expuneri ale puilor de ≥ 29 ori mai mari decât valorile înregistrate la om, la DRO maximă). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la scăderea tranzitorie a greutateii corporale și a consumului de hrană după administrare. NOAEL pentru toxicitatea asupra dezvoltării s-a asociat cu o expunere sistemică maternă de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea DRO maxime.

În studii suplimentare privind dezvoltarea embrion-fetală la iepure, dapagliflozin nu a determinat nici efecte toxice maternelle, nici toxicitate asupra dezvoltării, la nicio doză testată; cea mai mare doză testată s-a asociat cu o expunere sistemică de aproximativ 1191 ori mai mare decât DRO maximă. La șobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1441 ori mai mari decât valorile înregistrate la om, la DRO maximă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Carmeloză sodică (E466)
Crospovidonă (E1202)
Hipromeloză (E464)
Lactoză
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460i)
Siliciu de tip dentar (E551)

Filmul comprimatului

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Macrogol (E1521)
Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Macrogol (E1521)

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister din PVC-PCTFE/Al:
Perioada de valabilitate: 2 ani

Blister din PA-Al-PVC/Al:
Perioada de valabilitate: 30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blister din PVC-PCTFE/Al:
A nu se păstra la temperaturi care depășesc 30°C.

Blister din PA-Al-PVC/Al:
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PCTFE/Al
Mărimea ambalajului cu 14, 28, 56 și 196 comprimate cu eliberare modificată în blister tip calendar.
Mărimea ambalajului cu 14, 28, 56, 60 și 196 comprimate cu eliberare modificată în blister.

Blister din PA-Al-PVC/Al
Mărimea ambalajului cu 14, 28, 56, 60 și 196 comprimate cu eliberare modificată în blister.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Blister din PVC-PCTFE/Al
EU/1/19/1401/001 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/002 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/003 56 comprimate cu eliberare modificată

EU/1/19/1401/004 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/005 196 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/006 14 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/007 28 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/008 56 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/009 196 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)

Blister din PA-Al-PVC/Al

EU/1/19/1401/010 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/011 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/012 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/013 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/014 196 comprimate cu eliberare modificată

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată

Blister din PVC-PCTFE/Al

EU/1/19/1401/015 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/016 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/017 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/018 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/019 196 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/020 14 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/021 28 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/022 56 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/023 196 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)

Blister din PA-Al-PVC/Al

EU/1/19/1401/024 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/025 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/026 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/027 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/028 196 comprimate cu eliberare modificată

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată
metformin clorhidrat/saxagliptin/dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține metformin 850 mg (sub formă de clorhidrat), saxagliptin (sub formă de clorhidrat), echivalent cu saxagliptin 2,5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate cu eliberare modificată

14 comprimate cu eliberare modificată
28 comprimate cu eliberare modificată
56 comprimate cu eliberare modificată
60 comprimate cu eliberare modificată
196 comprimate cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Blister din PVC-PCTFE/Al:

A nu se păstra la temperaturi care depășesc 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blister din PVC-PCTFE/Al

EU/1/19/1401/001 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/002 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/003 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/004 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/005 196 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/006 14 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/007 28 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/008 56 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/009 196 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)

Blister din PA-Al-PVC/Al

EU/1/19/1401/010 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/011 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/012 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/013 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/014 196 comprimate cu eliberare modificată

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE TIP CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lun. Mar. Mie. Joi. Vin. Sâm. Dum.

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată
metformin clorhidrat/saxagliptin/dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține metformin 1000 mg (sub formă de clorhidrat), saxagliptin (sub formă de clorhidrat), echivalent cu saxagliptin 2,5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate cu eliberare modificată

14 comprimate cu eliberare modificată
28 comprimate cu eliberare modificată
56 comprimate cu eliberare modificată
60 comprimate cu eliberare modificată
196 comprimate cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Blister din PVC-PCTFE/Al:

A nu se păstra la temperaturi care depășesc 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blister din PVC-PCTFE/Al

EU/1/19/1401/015 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/016 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/017 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/018 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/019 196 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/020 14 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/021 28 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/022 56 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)
EU/1/19/1401/023 196 comprimate cu eliberare modificată (blister tip calendar)

Blister din PA-Al-PVC/Al

EU/1/19/1401/024 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/025 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/026 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/027 60 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/19/1401/028 196 comprimate cu eliberare modificată

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin/

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE TIP CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lun. Mar. Mie. Joi. Vin. Sâm. Dum.

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată de clorhidrat de metformin/saxagliptin/dapagliflozin/

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Qtrilmet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Qtrilmet
3. Cum să luați Qtrilmet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Qtrilmet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Qtrilmet și pentru ce se utilizează

Qtrilmet conține substanțele active metformin, saxagliptin și dapagliflozin. Fiecare aparține unui grup de medicamente denumite „antidiabetice orale”. Acest medicament se administrează pe cale orală pentru tratarea diabetului zaharat și fiecare dintre substanțele active acționează în mod diferit în acest sens.

Acest medicament este pentru un tip de diabet denumit „diabet zaharat de tip 2”. Dacă aveți diabet zaharat de tip 2, pancreasul dumneavoastră nu produce suficientă insulină sau corpul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze corespunzător insulina produsă. Aceasta are ca rezultat o cantitate ridicată de zahăr (glucoză) în sânge. Cele trei medicamente din compoziția Qtrilmet scad cantitatea de glucoză din sânge cauzând captarea acestuia la nivelul celulelor sau eliminarea ei din organism prin urină.

Qtrilmet se administrează numai la adulți cu vârsta de 18 ani și peste. Se utilizează în situațiile în care alte medicamente orale pentru diabet, împreună cu regimul alimentar și de exerciții fizice, nu reușesc să controleze suficient de bine diabetul de care suferiți. Se poate administra singur sau în combinație cu un alt tip de medicament antidiabetic denumit sulfoniluree.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Qtrilmet

Nu luați Qtrilmet:

- dacă sunteți alergic la metformin, saxagliptin, dapagliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut o reacție alergică gravă la alte medicamente utilizate pentru a obține controlul glicemiei, cum ar fi:
 - o „gliptine” (sau inhibitori ai DPP-4) – cum ar fi alogliptin, linagliptin și sitagliptin sau
 - o „gliflozine” (sau inhibitori ai SGLT2) – cum ar fi canagliflozin și empagliflozin.
- dacă aveți diabet necontrolat, cu:

- hiperglicemie severă (valori foarte mari ale glicemiei),
- greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate,
- acidoză lactică (vezi mai jos „Risc de acidoză lactică”),
- cetoacidoză, în care substanțele numite „corpi cetonici” se acumulează în sânge, ceea ce poate conduce la pre-comă diabetică. Simptomele includ durere de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație cu miros neobișnuit de fructe;
- dacă ați avut vreodată comă diabetică;
- dacă aveți funcția rinichiului puternic scăzută;
- dacă aveți o infecție severă;
- dacă ați pierdut o cantitate mare de apă din organism (deshidratare) – din cauza diareei severe sau care se manifestă o perioadă lungă de timp sau dacă ați avut vărsături de mai multe ori la rând (vezi „Atenționări și precauții” de mai jos);
- dacă ați avut recent infarct miocardic sau insuficiență cardiacă sau probleme grave cu circulația sângelui sau dificultate la respirație;
- dacă aveți probleme cu ficatul;
- dacă consumați cantități mari de alcool, fie zilnic, fie din când în când (vezi pct. “Qtrilmet împreună cu alcool”).

Nu luați Qtrilmet dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Qtrilmet.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Qtrilmet și pe parcursul tratamentului:

- dacă aveți vărsături, dureri de stomac (dureri abdominale), crampe musculare, o stare generală de rău însoțită de oboseală severă, dificultate la respirație, temperatură scăzută a corpului și bătăi rare ale inimii. Acestea pot fi simptome ale unei reacții adverse foarte rare, însă foarte grave, denumite **acidoză lactică**, care poate apărea atunci când luați Qtrilmet, în special dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează normal. Riscul de acidoză lactică este, de asemenea, crescut în caz de diabet zaharat necontrolat, infecții grave, post prelungit sau consum de alcool, deshidratare (vezi mai jos), afecțiuni ale ficatului și afecțiuni medicale în care o parte a corpului primește o cantitate redusă de oxigen (cum ar fi boala acută severă a inimii). **Încetați să luați Qtrilmet și adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă aveți simptome de acidoză lactică**, întrucât această afecțiune este o urgență medicală care poate duce la comă;
- dacă aveți scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături, durere de stomac, senzație de sete excesivă, respirație rapidă și profundă, stare de confuzie, stare neobișnuită de somnolență sau oboseală, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare de miros a urinei sau a transpirației. Acestea pot fi simptome ale unei alte afecțiuni rare, dar foarte grave, care uneori poate pune în pericol viața, denumită **cetoacidoză diabetică**. În cazul acestei afecțiuni, nivelurile unor substanțe denumite „corpi cetonici” cresc în urină sau în sânge, putând fi identificate prin teste. Riscul de a dezvolta cetoacidoză diabetică poate fi crescut în cazul postului prelungit, consumului excesiv de alcool, deshidratării, scăderii bruște a dozei de insulină sau ca urmare a unei intervenții chirurgicale majore sau a unei boli grave (caz în care crește nevoia organismului de insulină). **Încetați să luați Qtrilmet și adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă aveți simptome de cetoacidoză diabetică, deoarece această afecțiune este o urgență medicală;**
- dacă pierdeți multe lichide din organism, de exemplu prin vărsături severe, diaree, febră, greață (senzație de rău), transpirație abundentă la căldură sau dacă nu puteți să mâncați sau să consumați lichide. **Încetați să luați Qtrilmet pentru o scurtă perioadă de timp dacă aveți o afecțiune care conduce la deshidratare** și adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vă spune cum să procedați și când să reîncepeți să luați Qtrilmet;
- dacă aveți „diabet zaharat de tip 1”. Qtrilmet nu trebuie utilizat pentru a trata această afecțiune;
- dacă aveți sau ați avut o afecțiune a pancreasului;

- dacă aveți funcție renală scăzută sau probleme cu ficatul;
- dacă organismul dumneavoastră are capacitate redusă de a lupta împotriva infecțiilor (imunitate redusă), de exemplu, ca în cazul unei afecțiuni precum SIDA sau ca urmare a medicamentelor pe care să le luați după un transplant de organ;
- dacă ați avut vreodată o reacție gravă de hipersensibilitate (alergică) sau medicii dumneavoastră v-au spus că este posibil să fi avut una;
- dacă aveți sau ați avut vreo boală severă de inimă;
- dacă aveți factori de risc pentru apariția insuficienței cardiace, cum sunt problemele cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la semnele și simptomele insuficienței cardiace. Simptomele pot include probleme de respirație, creștere rapidă în greutate și umflarea gleznelor sau picioarelor (edem la nivelul picioarelor). Trebuie să aveți în vedere aceste simptome și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale în cazul apariției acestora;
- dacă aveți sau ați avut valori mici ale tensiunii arteriale (hipotensiune);
- dacă aveți valori foarte mari ale glicemiei, care pot duce la deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism). Semnele posibile prin care se poate manifesta deshidratarea sunt enumerate la pct. 4. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne înainte să luați Qtrilmet;
- dacă aveți deseori infecții ale tractului urinar sau aveți o infecție gravă a tractului urinar, incluzând urosepsis sau pielonefrită, care poate cauza febră, frisoane, senzație de arsură atunci când urinați, sânge în urină și durere de spate sau într-o parte. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare din aceste simptome.
- dacă aveți dureri severe ale articulațiilor;
- dacă luați pioglitazonă pentru scăderea glicemiei, nu este recomandat să utilizați Qtrilmet;
- dacă luați oricare din următoarele medicamente: gluocorticoizi, beta-2 agonști, diuretice, carbamazepină, dexametazonă, fenobarbital, fenitoină și rifampicină, deoarece ele pot reduce efectul Qtrilmet (vezi “Alte medicamente și Qtrilmet”);
- dacă aveți 75 de ani sau mai mult;
- dacă analizele de sânge indică faptul că numărul de celule roșii din sângele dumneavoastră este prea mare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați Qtrilmet.

Intervenții chirurgicale și operații

Dacă aveți nevoie de o intervenție chirurgicală majoră, tratamentul cu Qtrilmet trebuie întrerupt cu ocazia intervenției și pe o perioadă de timp după operație. Medicul dumneavoastră va decide când să încetați și când să reîncepeți tratamentul cu Qtrilmet.

Leziuni diabetice pe piele și la nivelul picioarelor

Leziunile pe piele, cum sunt rănilor sau ulcerările, reprezintă o complicație frecventă a diabetului zaharat. Erupțiile trecătoare pe piele pot apărea atât în cazul tratamentului cu saxagliptin, cât și al celui cu dapagliflozin (vezi pct. 4). Respectați recomandările pentru îngrijirea pielii primite de la medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Luați legătura cu medicul dumneavoastră dacă vă apar vezicule pe piele, deoarece acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să opriți utilizarea Qtrilmet.

Este important să vă verificați picioarele în mod regulat și să respectați recomandările personalului medical în ceea ce privește îngrijirea picioarelor.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care vă poate pune în pericol chiar viața, denumită flegmă necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Funcția rinichiului

Înainte de a începe să luați și în timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să vi se efectueze un test de sânge pentru a se verifica cât de bine vă funcționează rinichii. Funcția rinichilor va fi verificată cel puțin o dată pe an sau mai frecvent dacă sunteți în vârstă sau dacă funcția rinichilor se deteriorează.

Testul de urină

Ca urmare a modului în care acționează Qtrilmet, în timp ce urmați tratament cu acest medicament, testul de urină va avea rezultate pozitive pentru glucoză.

Copii și adolescenți

Qtrilmet nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la aceste subgrupe de pacienți.

Alte medicamente și Qtrilmet

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați oricare alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați Qtrilmet dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (cum ar fi enalapril sau ramipril), antagoniști ai receptorului pentru angiotensină II (cum ar fi losartan sau candesartan);
- insulină, sulfoniluree (precum glimepirid) sau pioglitazonă care scad glicemia;
- medicamente care cresc producerea de urină și scad tensiunea arterială (diuretice). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să încetați tratamentul cu Qtrilmet. Semnele posibile ale faptului că pierdeți prea multe lichide din organism sunt enumerate la pct. 4;
- medicamente care pot modifica cantitatea de metformin din sângele dumneavoastră, mai ales dacă aveți o activitate scăzută a rinichilor (cum ar fi verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib sau olaparib);
- dacă luați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:
 - o beta-2 agoniști – utilizate în tratamentul astmului bronșic,
 - o carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină – medicamente pentru prevenirea convulsiilor (crize convulsive) sau a anumitor tipuri de durere cronică,
 - o cimetidină – utilizată pentru tratamentul afecțiunilor stomacului,
 - o corticosteroizi, cum ar fi dexametazona – utilizați pentru tratamentul inflamației în boli precum astmul bronșic și artrita,
 - o diltiazem – utilizat pentru tratamentul anginei pectorale (durere în piept) și pentru scăderea tensiunii arteriale,
 - o ketoconazol comprimate – utilizat pentru tratamentul sindromului Cushing (când organismul produce un exces de cortizol),
 - o rifampicină - un antibiotic utilizat în tratamentul infecțiilor cum ar fi tuberculoza,
 - o medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) precum ibuprofenul și celecoxibul (un medicament inhibitor al ciclooxygenazei-2, COX-2) – utilizate în tratamentul durerii și inflamației.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Qtrilmet.

Dacă este necesar să vi se injecteze sanguin o substanță de contrast ce conține iod, spre exemplu în contextul efectuării unei radiografii sau scanări, trebuie să întrerupeți administrarea Qtrilmet înainte sau la momentul injectării. Medicul dumneavoastră va decide când să întrerupeți și când să reluați tratamentul cu Qtrilmet.

Qtrilmet împreună cu alcool

Evitați consumul excesiv de alcool în timpul tratamentului cu Qtrilmet, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi „Atenționări și precauții” și „Nu luați Qtrilmet dacă”).

Sarcina și alăptarea

Qtrilmet nu este recomandat în timpul sarcinii, iar medicul dumneavoastră vă va solicita să întrerupeți administrarea acestui medicament dacă rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune modalități de control al glicemiei pe durata sarcinii.

Nu trebuie să folosiți Qtrilmet dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Metformin trece în laptele matern, în cantități mici. Nu se cunoaște dacă saxagliptin și dapagliflozin trec în laptele matern.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați acest medicament dacă intenționați să alăptați sau dacă vă alăptați copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca Qtrilmet să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce o mașină sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului cu Qtrilmet, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje. Poate fi, de asemenea, periculos să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în cazul în care vă scade glicemia până la valori prea mici (hipoglicemie), ceea ce poate cauza tremurături, transpirații, accelerarea bătăilor inimii, tulburări de vedere, dureri de cap și stare de confuzie.

Qtrilmet conține lactoză

Qtrilmet conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Qtrilmet

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza adecvată de Qtrilmet în funcție de nivelul de glucoză din sângele dumneavoastră și de medicamentele pentru diabet pe care le luați anterior. Doza recomandată este de două comprimate o dată pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată de Qtrilmet este metformin 2000 mg, saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg.

Trecerea la tratamentul cu Qtrilmet

Dacă luați deja metformin, saxagliptin și dapagliflozin sub formă de comprimate separate sau saxagliptin și dapagliflozin ca o combinație împreună cu metformin, medicul dumneavoastră vă poate propune să treceți la tratamentul cu acest medicament, astfel încât să nu fie necesar să luați decât un singur comprimat. Pentru a evita supradozajul, nu trebuie să continuați administrarea comprimatelor separate din aceste medicamente și în plus să luați Qtrilmet.

Cum să luați acest medicament

- Înghițiți comprimatele întregi, cu jumătate de pahar cu apă.
- Luați comprimatele împreună cu alimente. Aceasta va reduce riscul de reacții adverse la nivelul stomacului.
- Luați comprimatele la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Este posibil să observați unele resturi ale învelișului comprimatului în scaun. Este un lucru normal, acestea fiind ceea ce rămâne din comprimat după eliberarea întregii cantități de medicament.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru a scădea glicemia. Amintiți-vă să luați și aceste medicamente așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Dietă și exercițiu fizic

Pentru a ține diabetul zaharat sub control, trebuie să respectați recomandările medicului dumneavoastră cu privire la dietă și regimul de exerciții fizice, chiar dacă luați acest medicament. În special, dacă urmați o dietă pentru controlul greutateii corporale în diabetul zaharat, continuați-o în timp ce luați Qtrilmet.

Dacă luați mai mult Qtrilmet decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate de Qtrilmet decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți direct la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului. Supradozarea poate conduce la acidoza lactică (vezi pct. 2 și 4).

Dacă uitați să luați Qtrilmet

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați Qtrilmet la timp.

- Dacă sunt mai puțin de 12 ore de când ar fi trebuit să luați doză zilnică, luați o doză de Qtrilmet imediat ce vă aduceți aminte. Luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă sunt mai mult de 12 ore de când ar fi trebuit să luați doză zilnică, săriți peste doza omisă. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de Qtrilmet pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Qtrilmet

Nu încetați să luați Qtrilmet fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Glicemia poate crește în lipsa tratamentului cu acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele simptome necesită imediat intervenție medicală:

Încetați să luați Qtrilmet și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- **Reacție alergică (de hipersensibilitate) gravă**, observată rar (poate apărea la mai puțin de 1 din 1000 persoane)

Simptome de reacție alergică gravă:

- erupție trecătoare pe piele,
- pete roșii, reliefate, pe piele (urticarie),
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, care poate determina dificultate la respirație și înghițire.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un medicament pentru tratamentul reacției alergice apărute și să vă schimbe medicamentul pentru tratamentul diabetului zaharat.

- **Acidoză lactică**, observată foarte rar (poate apărea la mai puțin de 1 din 10000 persoane) Qtrilmet poate determina o reacție adversă foarte rară, însă foarte gravă, denumită acidoză lactică.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături,
- durere de stomac (durere abdominală),

- crampe musculare,
- senzație generală de rău, însoțită de oboseală severă,
- dificultate la respirație,
- temperatură scăzută a corpului și bătăi încetinite ale inimii.

Dacă se produce acest eveniment, **încetați imediat să luați Qtrilmet și adresați-vă fără întârziere unui medic sau mergeți direct la cel mai apropiat spital**, întrucât acidoza lactică poate duce la comă.

- **Pancreatită**, observată mai puțin frecvent (poate apărea la mai puțin de 1 persoană din 100)
Semne de pancreatită:
 - durere abdominală severă și persistentă (în zona stomacului), care poate iradia în spate,
 - greață și vărsături.
- **Deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism)**, observată mai puțin frecvent (poate apărea la mai puțin de 1 persoană din 100).
Semne de deshidratare:
 - gură foarte uscată sau cleioasă, senzație intensă de sete,
 - senzație de somnolență marcată sau oboseală,
 - eliminarea unei cantități mici de apă (urină) sau lipsa urinării,
 - bătăi rapide ale inimii.
- **Infecții urinare**, observate frecvent (pot apărea la mai puțin de 1 persoană din 10).
Semnele de infecții urinare severe includ:
 - febră, frisoane,
 - senzație de arsură la eliminarea urinei (urinare),
 - frecvența urinării alterată, incluzând necesitatea de a urina mai frecvent,
 - miros și aspect tulbure al urinei,
 - durere la nivelul spatelui sau într-o parte.
- **Cetoacidoză diabetică**, observată rar (poate apărea la mai puțin de 1 din 1000 persoane)
Semne de cetoacidoză diabetică (vezi și pct. 2 „Atenționări și precauții”):
 - creștere a concentrațiilor de „corpi cetonici” detectată la analizele de urină sau sânge,
 - scădere rapidă în greutate,
 - greață sau vărsături,
 - durere de stomac,
 - senzație de sete excesivă,
 - respirație rapidă și profundă,
 - stare de confuzie,
 - stare neobișnuită de somnolență sau oboseală,
 - respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificarea de miros a urinei sau a transpirației.

Aceasta poate apărea indiferent de valoarea glicemiei. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Qtrilmet.

Încetați să luați Qtrilmet și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus.

Adresați-vă medicului sau prezentați-vă imediat la cel mai apropiat spital dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

- **Fasceită necrozantă care afectează perineul** sau gangrenă Fournier, o infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus, observată foarte rar (vezi punctul 2, „Leziuni diabetice pe piele și la nivelul picioarelor”).

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cel mai scurt timp posibil dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

- **Valori scăzute ale glicemiei (hipoglicemie)**, observate foarte frecvent (pot apărea la mai mult de 1 persoană din 10) dacă este utilizat cu alte medicamente antidiabetice cunoscute a cauza hipoglicemie.

Semne de hipoglicemie:

- o tremurături, transpirații, senzație marcată de neliniște, bătăi rapide ale inimii,
- o senzație de foame, durere de cap, modificări ale vederii,
- o modificare a dispoziției dumneavoastră sau senzație de confuzie,

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați hipoglicemia și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre semnele de mai sus.

Alte reacții adverse la administrarea Qtrilmet includ:

Foarte frecvente

- greață, vărsături
- diaree sau durere de stomac
- pierderea poftei de mâncare
- infecție de căi respiratorii superioare, inclusiv:
 - o infecții în capul pieptului (bronșite) sau ale plămânilor,
 - o infecții ale sinusurilor, cu senzația de durere și presiune în spatele obrazilor și ochilor (sinuzită),
 - o inflamație a nasului sau gâtului (rinofaringită) (semnele acestea pot include răceală sau durere în gât).

Frecvente

- infecții genitale (candidoză) la nivelul penisului sau vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție neobișnuită sau miros neobișnuit)
- durere de spate
- eliminare a unei cantități mai mari de apă (urină) decât în mod obișnuit sau nevoia de a urina mai frecvent
- amețeli
- oboseală
- dureri severe ale articulațiilor (artralgii)
- durere de stomac și indigestie (dispepsie)
- vărsături, inflamație a stomacului (gastrită)
- inflamație a stomacului sau intestinelor cauzată de obicei de o infecție (gastroenterită)
- durere de cap, dureri musculare (mialgii)
- modificări ale testelor sanguine (de exemplu modificări ale cantităților de colesterol sau grăsimi din sângele dumneavoastră, creșteri ale cantității de celule roșii din sânge sau scăderi ale clearance-ului renal al creatininei)
- erupție trecătoare pe piele
- modificări ale gustului
- umflare la nivelul mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)

Mai puțin frecvente

- sete
- constipație
- trezire din somn în timpul nopții pentru a urina
- gură uscată
- scădere în greutate
- reducerea funcției rinichilor, creșteri ale creatininei sau ureei (identificate prin analize ale sângelui)
- erupție trecătoare pe piele, care se poate manifesta și prin apariția de umflături, iritație a pielii sau mâncărimi
- dificultăți în obținerea sau menținerea erecției (disfuncție erectilă)
- infecții fungice

- reacție alergică (hipersensibilitate) ușoară (erupție trecătoare pe piele)
- mâncărime în zona genitală (prurit genital sau vulvovaginal) sau disconfort la urinare

Foarte rare

- concentrații scăzute ale vitaminei B₁₂ în sânge
- rezultate anormale la testele care măsoară funcția ficatului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită)
- înroșire la nivelul pielii (eritem), mâncărime sau o erupție însoțită de mâncărime (urticarie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- vezicule pe piele (pemfigoid bulos)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Qtrilmet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Blister din PVC-PCTFE/Al:

A nu se păstra la temperaturi care depășesc 30°C.

Blister din PA-Al-PVC/Al:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe călea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Qtrilmet

- Substanțele active sunt metformin, saxagliptin și dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată:
 - o Fiecare comprimat conține metformin (sub formă de clorhidrat) 850 mg, saxagliptin (sub formă de clorhidrat) echivalent cu saxagliptin 2,5 mg, dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg .
- Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată:*
 - o Fiecare comprimat conține metformin (sub formă de clorhidrat) 1000 mg, saxagliptin (sub formă de clorhidrat) echivalent cu saxagliptin 2,5 mg, dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg .
- Celelalte componente sunt:
 - o nucleul comprimatului: carmeloză sodică (E466) (vezi pct. 2 „Conținutul de sodiu”), celuloză microcristalină (E460i), crospovidonă (E1202), hipromeloză (E464), lactoză (vezi pct. 2 „Qtrilmet conține lactoză”), stearat de magneziu (E470b), dioxid de siliciu de tip dentar (E551).

- o filmul comprimatului:

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată:

Macroglol (E1521), alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată:

Macroglol (E1521), alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Qtrilmet și conținutul ambalajului

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată sunt biconvexe, ovale, de culoare bej, având dimensiunile de 11 x 21 mm, inscripționate cu 3005 pe una dintre fețe.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată sunt biconvexe, ovale, de culoare verde, având dimensiunile de 11 x 21 mm, inscripționate cu 3002 pe una dintre fețe.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată și Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg comprimate cu eliberare modificată sunt disponibile în blistere. Mărimile de ambalaj sunt 14, 28, 56 și 196 comprimate cu eliberare modificată, disponibile în blistere tip calendar și 14, 28, 56, 60 și 196 comprimate cu eliberare modificată, disponibile în blistere.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

AstraZeneca Produtos 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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu>