

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid  
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

Üks tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, saksagliptiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 2,5 mg saksagliptiinile ja dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati koguses, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

Üks tablett sisaldab 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, saksagliptiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 2,5 mg saksagliptiinile ja dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati koguses, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 48 mg laktoosi (veevabana).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

Beež, kaksikkumer, 11 x 21 mm ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk 3005.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

Roheline, kaksikkumer, 11 x 21 mm ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk 3002.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Qtrilmet on näidustatud 18-aastastele ja vanematele 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele:

- vere glükoosisalduse kontrolli parandamiseks, kui metformiin (sulfonüüluureaga (SU) või ilma) koos kas saksagliptiini või dapaglifloosiniga ei taga piisavat vere glükoosisalduse kontrolli.
- kes juba saavad ravi metformiini, saksagliptiini ja dapaglifloosiniga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Iga tablett sisaldab metformiini, saksagliptiini ja dapaglifloosini fikseeritud annuses (vt lõik 2). Kui vastavat Qtrilmet'i tugevust ei ole saadaval, siis tuleb toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide asemel kasutada igit komponenti eraldi.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 2000 mg metformiini /5 mg saksagliptiini /10 mg dapaglifloosiini.

*Patsiendid, kelle seisund ei ole piisavalt kontrolli all saksagliptiini või dapaglifloosiini ja metformiini kaksikkombinatsiooniga*

Patsiendid peavad saama Qtrilmet'i ööpäevase koguannuse, mis on ekvivalentne 5 mg saksagliptiiniga, 10 mg dapaglifloosiiniga pluss lähima terapeutiliselt sobiva metformiini annusega, samal ajal mitte ületades metformiini ööpäevast soovitatavat annust. Annus tuleb võtta üks kord ööpäevas suu kaudu kahe tabletina koos toiduga.

*Patsiendid, kes lähevad üle eraldi metformiini, saksagliptiini ja dapaglifloosiini tablettidelt*

Patsiendid, kes lähevad üle eraldi metformiini, 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini tablettidelt Qtrilmet'ile, peavad saama metformiini, saksagliptiini ja dapaglifloosiini sama ööpäevast annust, mida juba võetakse, või lähimat terapeutiliselt sobivat metformiini annust. Annus tuleb võtta üks kord ööpäevas suu kaudu kahe tabletina koos toiduga.

*Üleminek metformiini toimeainet kohe vabastavalt ravimvormilt metformiini toimeainet modifitseeritult vabastavale ravimvormile*

Patsientidele, kes lähevad üle metformiini toimeainet kohe vabastavalt ravimvormilt metformiini toimeainet modifitseeritult vabastavale ravimvormile, peab Qtrilmet'i annus tagama metformiini juba võetava annuse või lähima terapeutiliselt sobiva annuse (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

*Vahele jäänud annus*

Kui ööpäevane annus jääb vahele ja järgmise annuseni on  $\geq 12$  tundi, tuleb annus sisse võtta. Kui ööpäevane annus jääb vahele ja järgmise annuseni on  $< 12$  tundi, tuleb vahelejäänud annus võtmata jätta ja võtta järgmine annus tavapärasel ajal.

*Patsientide erirühmad*

*Eakad patsiendid*

Kuna eakatel patsientidel ( $\geq 65$ -aastased) on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, tuleb vanuse kasvades seda ravimit kasutada ettevaatlikult. Neerutalitluse jälgimine on vajalik, et vältida metformiiniga seotud laktatsidoosi, eriti eakatel patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Samuti tuleb selle ravimiga arvestada vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Piiratud terapeutiliste kogemuste tõttu selle ravimiga 75-aastastel ja vanematel patsientidel, ei soovitata selles patsientide rühmas ravi alustada.

*Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega (GFR 60...89 ml/min) patsientidel ei ole Qtrilmet'i annuse kohandamine vajalik.

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega ja seejärel vähemalt kord aastas tuleb hinnata GFR-i. Patsientidel, kellel esineb neerukahjustuse edasise progresseerumise risk, ja eakatel patsientidel tuleb neerutalitlust hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu tagant.

Seda ravimit ei tohi kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel (patsiendid GFR-iga  $< 60$  ml/min) (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2). See ravim on vastunäidustatud patsientidel GFR-iga  $< 30$  ml/min (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.2).

*Maksakahjustus*

Ravimit ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

*Lapsed*

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni  $< 18$  aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Qtrilmet'i annus võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid. Tabletid neelatakse alla tervelt.

Mõnikord eemaldatakse ravimi mitteaktiivsed koostisosad väljaheites pehme hüdreeritud massina, mis võib meenutada algset tabletti.

### 4.3 Vastunäidustused

Qtrilmet on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, anamneesis raske ülitundlikkusreaktsioon, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem ükskõik millise dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitori või ükskõik millise naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitori tõttu (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 6.1);
- igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nagu laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos) (vt lõigud 4.4 and 4.8);
- diabeetiline prekooma (vt lõik 4.4);
- raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad muuta neerutalitlust, näiteks:
  - o dehüdratsioon,
  - o raske infektsioon,
  - o šokk;
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada koehüpoksiat, näiteks:
  - o südame- või hingamispuudulikkus,
  - o hiljutine müokardiinfarkt,
  - o šokk;
- maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Laktatsidoos

Laktatsidoos, väga harv, kuid raske metaboolne tüsistus, esineb kõige sagedamini neerutalitluse ägeda halvenemise või kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerutalitluse ägeda halvenemise korral toimub metformiini akumulatsioon ja see suurendab laktatsidoosi riski.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, vähenenud vedelikutarbimine) tuleb ravi Qtrilmet'iga ajutiselt katkestada ja soovitata ühendust võtta tervishoiutöötajaga.

Metformiiniga ravitaval patsientidel tuleb ravi neerutalitluse ägedat halvenemist põhjusta võivate ravimitega (nagu hüpertensiooniravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatlikult.

Laktatsidoosi muud riskitegurid on ülemäärane alkoholitarbimine, maksapuudulikkus, halvasti kontrolli all olev suhkurtõbi, ketoos, pikaajaline nälginemine ja hüpoksiaga seotud seisundid, samuti samaaegne laktatsidoosi põhjustada võivate ravimite tarvitamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente ja/või hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi riskist. Laktatsidoosi iseloomustavad atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpothermia, millele järgneb kooma.

Sümptomite kahtluse korral peab patsient lõpetama Qtrilmet'i võtmise ja pöörduma kohe arsti poole. Diagnostilisteks laboratoorseteks leidudeks on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisaldus üle 5 mmol/l ja anioonide vahe ning laktaadi/püruvaadi suhte suurenemine.

## Diabeetiline ketoatsidoos

SGLT2 inhibiitoritega, sealhulgas dapaglifloosiiniga ravitud patsientidel on teatatud harvadest diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) juhtudest, sealhulgas eluohtlikest ja surmaga lõppenud juhtudest. Mõnel juhul oli seisund atüüpiline, ainult mõõdukalt suurenenud veresuhkru väärtustega alla 14 mmol/l. Ei ole teada, kas DKA esineb suurema tõenäosusega dapaglifloosiini suurte annuste korral.

Diabeetilise ketoatsidoosi riski tuleb kaaluda mittespetsiifiliste sümptomite korral, nagu iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebataoline kurnatus või unisus. Patsiente tuleb hinnata ketoatsidoosi suhtes kohe nende sümptomite esinemisel sõltumata veresuhkrusisaldusest.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või diagnoositakse DKA, tuleb ravi Qtrilmet'iga kohe katkestada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse keeruliste kirurgiliste protseduuride või ägeda raske haiguse tõttu. Mõlemal juhul võib ravi Qtrilmet'iga uuesti alustada, kui patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne ravi alustamist Qtrilmet'iga tuleb arvesse võtta patsiendi anamneesis leitud ketoatsidoosi soodustavaid tegureid.

Patsientide hulka, kellel võib esineda suurem DKA risk, kuuluvad väikese beetarakkude reserviga patsiendid (nt 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on väike C-peptiidi sisaldus, või täiskasvanute latentse autoimmuunse diabeediga (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid seisunditega, mis põhjustavad piiratud toidutarbimist või rasket dehüdratsiooni, patsiendid, kelle insuliiniannuseid on vähendatud, ja suurenenud insuliinivajadusega patsiendid ägeda haiguse, operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel peab SGLT2 inhibiitoreid kasutama ettevaatlikult.

Patsientidel, kellel on varem SGLT2 inhibiitoriga ravi ajal esinenud DKA, ei soovitata SGLT2 inhibiitoriga ravi uuesti alustamist, välja arvatud juhul, kui teine selge soodustav tegur on tuvastatud ja lahendatud.

Ohutus ja efektiivsus 1. tüüpi diabeediga patsientidel ei ole tõestatud ja Qtrilmet'i ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel. 1. tüüpi diabeedi uuringutes dapaglifloosiiniga teatati DKA-st tavapärase sagedusega.

## Neerutalitluse jälgimine

Dapaglifloosiini efektiivsus sõltub neerutalitlusest ja efektiivsus on vähenenud patsientidel, kellel on mõõdukas neerukahjustus, ning efektiivsus tõenäoliselt puudub raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Mõõduka kuni raske neerukahjustusega osalejate hulgas (GFR < 60 ml/min) esines suuremal protsendil dapaglifloosiiniga ravitud osalejatest kreatiniini-, fosfori-, paratüreoidhormooni (PTH) sisalduse suurenemist ja hüpotensiooni kõrvaltoimeid võrreldes platseeboga. Seetõttu ei tohi Qtrilmet'i kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel (patsiendid GFR-iga < 60 ml/min). Seda ravimit ei ole uuritud raske neerukahjustuse (GFR < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaiguse (*end-stage renal disease*, ESRD) puhul.

Metformiin eritub neerude kaudu ja mõõduka kuni raske neerupuudulikkus suurendab laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Neerutalitlust tuleb hinnata järgmistel juhtudel:

- Enne ravi algust ja seejärel regulaarselt (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2) ;
- Enne ravi alustamist teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerutalitlust, ja seejärel perioodiliselt (vt lõik 4.5);

- Neerutalitluse korral, kui GFR-i sisaldus läheneb mõõdukale neerukahjustusele, eakatel patsientidel vähemalt 2...4 korda aastas. Kui neerutalitlus jääb alla  $GFR < 60$  ml/min, tuleb ravi katkestada.

Metformiin on vastunäidustatud patsientidele  $GFR$ -iga  $< 30$  ml/min ja ravi sellega tuleb ajutiselt katkestada neerutalitlust muutvate tingimuste olemasolul (vt lõik 4.3).

Neerutalitluse halvenemine eakatel patsientidel on sage ja asümptomaatiline. Eriline ettevaatus on vajalik olukorras, kus võib tekkida neerutalitluse häire, näiteks antihüpertensiivse või diureetilise ravi alustamisel või ravi alustamisel MSPVA-ga.

#### Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemise, hüpotensiooni ja/või elektrolüütide tasakaaluhäirete risk

Dapaglifloosiini toimetehhanismi tõttu suurendab Qtrilmet diureesi, mis on seotud vererõhu mõõduka langusega (vt lõik 5.1), mis võib olla enam väljendunud väga suure veresuhkrukontsentratsiooniga patsientidel.

Seda ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemise risk (nt lingudiureetikume saavatel) (vt lõik 4.5) või kelle vedelikumaht on vähenenud nt ägeda haiguse (nagu äge seedetrakti haigus iivelduse, oksendamise või kõhulahtisusega) tõttu.

Ettevaatlik tuleb olla patsientidel, kellel dapaglifloosiini indutseeritud vererõhu langus võib kujutada ohtu, nagu teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsiendid, antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, või eakad patsiendid.

Qtrilmet'i saavatel patsientidel soovitatakse kaasuvate vedelikumahu vähenemisele viivate tingimuste esinemisel hoolikalt jälgida vedelikumahu olukorda (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmine, laborianalüüsid, sealhulgas hematokrit) ja elektrolüüte. Patsientidel, kellel tekib vedelikumahu vähenemine, on soovitatav ravi ajutine katkestamine kuni vedelikumahu vähenemine on korrigeeritud (vt lõik 4.8).

#### Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest; püsivast, tugevast kõhuvalust. Pankreatiidi kahtlusel tuleb ravi selle ravimiga katkestada; ägeda pankreatiidi diagnoosi kinnitamisel ei tohi ravi uuesti alustada. Pankreatiidi anamneesiga patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Saksagliptiini puhul on turustamisjärgselt spontaanselt teatatud ägeda pankreatiidi kõrvaltoimest.

#### Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid võtvatel nais- ja meespatsientidel on turustamisjärgselt teatatud perineumi nekrotiseeriva fastsiidi (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks) juhtudest (vt lõik 4.8). See on harv, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtlik sündmus, mis nõuab kiiret kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esineb valu, helluse, erüteemi või turse sümptomite kombinatsioon genitaal- või perineumi piirkonnas koos palaviku või halva enesetundega. Arvestage, et nekrotiseerivale fastsiidile võib eelneeda urogenitaalne infektsioon või perineumi abstsess. Fournier' gangreeni kahtlusel tuleb katkestada ravi Qtrilmet'iga ja alustada kiiresti vastavat ravi (sealhulgas antibiootikumid ja kirurgiline sekkumine).

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Turustamisjärgselt, sealhulgas spontaansetes teadetes ja kliinilistes uuringutes, on saksagliptiini

kasutamisel teatud järgmistest kõrvaltoimetest: rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödem. Raske ülitundlikkusreaktsiooni kahtlusel tuleb ravi Qtrilmet'iga lõpetada. Sündmust tuleb hinnata ja alustada alternatiivset diabeedi ravi (vt lõik 4.8).

### Kuseteede infektsioonid

Ravi SGLT2 inhibiitoritega suurendab kuseteede infektsioonide riski (vt lõik 4.8). Kuseteede infektsioonide nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb hinnata ning kiiresti ravida, kui see on näidustatud.

Dapaglifloosiini ja teisi SGLT2 inhibiitoreid saavatel patsientidel on olnud turustamisjärgseid teateid rasketest kuseteede infektsioonidest, sealhulgas urosepsisest ja püelonefriidist, mis vajasis hospitaliseerimist. Püelonefriidi või urosepsise ravimise ajal tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist.

### Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel võib suurema tõenäosusega esineda neerutalitluse häire ja neil võib olla suurem vedelikumahu vähenemise risk. Lisaks ravitakse eakaid patsiente suurema tõenäosusega antihüpertensiivsete ravimitega, mis võivad põhjustada vedelikumahu vähenemist ja/või neerutalitluse muutusi [nt angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKE-I) ja angiotensiin II 1. tüüpi retseptori blokaatorid (ARB)]. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist Qtrilmet'iga arvesse võtta neerutalitlust ja vedelikumahu vähenemise riski. Eakatele patsientidele kehtivad samad neerutalitluse jälgimise soovitusel kui kõigile teistele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

≥ 65-aastastel uuringus osalejatel esines suuremal protsendil dapaglifloosiiniga ravitust vedelikumahu vähenemisega ja neerukahjustusega seotud kõrvaltoimeid või ravi ebaõnnestumist võrreldes platseeboga (vt lõik 4.8).

### Naha kahjustused

Saksaglipiini mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on teatud haavandilistest ja nekrootilistest nahakahjustustest ahvide jäsemel (vt lõik 5.3). Saksaglipiini kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste suuremat esinemissagedust. DPP-4 inhibiitorite klassi puhul on kirjeldatud turustamisjärgseid teateid lööbe kohta. Lööve on samuti märgitud selle ravimi kõrvaltoimeks (vt lõik 4.8). Seetõttu on diabeeti põdeva patsiendi rutiinses ravis soovitatav jälgida nahakahjustusi, nagu villide teke, haavandumine või lööve.

### Bulloosne pemfigoid

DPP4 inhibiitorite, kaasa arvatud saksaglipiini, kasutamisel on turuletulekujärgselt teatud bulloosse pemfigoidi juhtumitest, mis vajasis haiglaravi. Avaldatud juhtudel patsiendid reageerisid paiksele või süsteemsele immunosupresseerivale ravile ja DPP4 inhibiitori katkestamisele. Kui patsiendil tekivad saksaglipiinravi ajal villid või erosioonid ning kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, siis tuleb ravi selle ravimiga katkestada ning suunata patsient diagnoosimiseks ja sobiva ravi määramiseks dermatoloogi juurde (vt lõik 4.8).

### Südamepuudulikkus

Kogemused dapaglifloosiiniga NYHA klasside I...II korral on piiratud. Dapaglifloosiini kliinilistes uuringutes puuduvad kogemused NYHA III...IV klassiga. Kogemused saksaglipiiniga NYHA III...IV klassi puhul on piiratud.

Uuringus SAVOR täheldati saksaglipiiniga ravitud patsientidel väikest hospitaliseerimissageduse suurenemist võrreldes platseeboga, kuid põhjuslik seos ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1). Lisaanalüüs ei näidanud NYHA klassides erinevat toimet.

Ettevaatus on vajalik Qtrilmet'i kasutamisel patsientidel, kellel esinevad südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisel teadaolevad riskitegurid, nagu anamneesis südamepuudulikkus või mõõdukas kuni raske neerukahjustus. Patsiente tuleb nõustada südamepuudulikkuse iseloomulike sümptomite osas, et nad teataksid kohe sellistest sümptomitest.

### Artralgia

Liigesevalu, mis võib olla tugev, on teatatud turustamisjärgsetes teadetes DPP-4 inhibiitorite puhul (vt lõik 4.8). Patsientidel leevenesid sümptomid pärast ravi katkestamist ja mõnel tekkisid sümptomid uuesti pärast ravi uuesti alustamist sama või teise DPP-4 inhibiitoriga. Sümptomite algus pärast ravi alustamist võib olla kiire või toimuda pärast pikemaid raviperioode. Kui patsiendil esineb tugev liigesevalu, peab ravi jätkamist individuaalselt hindama.

### Immuunkomprimeeritud patsiendid

Immuunkomprimeeritud patsiente, nagu elundisiirdamise läbinud patsiente, või neid, kellel on diagnoositud inimese immuunpuudulikkuse sündroom, ei ole saksagliptiini kliinilises programmis uuritud. Qtrilmet'i efektiivsus ja ohutusprofiil ei ole nendel patsientidel tõestatud.

### Alajäseme amputatsioonid

Alajäseme amputatsioonide (peamiselt varvaste) juhtude sagenemist on täheldatud käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT2 inhibiitoriga. Ei ole teada, kas tegemist on ravimiklassi toimega. Nagu kõigi diabeediga patsientide puhul, on tähtis patsiente nõustada rutiinse ennetava jalahoolduse osas.

### Kasutamine koos insuliini või insuliini sekretagoogidega, mis põhjustavad teadaolevalt hüpoglükeemiat

Nii saksagliptiin kui ka dapaglifloosin võivad individuaalselt suurendada hüpoglükeemia riski kombineerimisel insuliini või insuliini sekretagoogiga (sulfonüüluurea). Hüpoglükeemia ei teki tavalistes tingimustes patsientidel, kes saavad ainult metformiini, kuid võib tekkida kasutamisel koos teiste veresuhkrusisaldust vähendavate ravimitega. Seetõttu võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretagoogi väiksem annus nende ravimite kasutamisel kombinatsioonis Qtrilmet'iga (vt lõik 4.5 ja 4.8).

### Operatsioonid

Ravi Qtrilmet'iga tuleb katkestada üld-, spinaal- või epiduraalanesteesias tehtava operatsiooni ajaks. Ravi ei tohi alustada enne, kui 48 tundi pärast operatsiooni või suu kaudu toitumise taasalustamist ja ainult siis, kui neerutalitlust on uuesti hinnatud ning leitud olevat stabiilne.

### Jodeeritud kontrastainete manustamine

Jodeeritud kontrastainete veenisisene manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkele, mille tulemusena metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi risk. Ravi Qtrilmet'iga tuleb katkestada enne piltuuringut või selle ajal ning seda võib uuesti alustada vähemalt 48 tunni pärast, kui neerutalitlust on uuesti hinnatud ja leitud olevat stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

### Hematokriti suurenemine

Dapaglifloosinravi korral täheldati hematokriti suurenemist (vt lõik 4.8), mistõttu eelnevalt suurenenud hematokritiga patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

### Uriini laborianalüüsid

Toimemehhanismi tõttu on dapaglifloosiini võtvatel patsientidel glükoos uriinis positiivne.

### Kasutamine pioglitasoniga ravitavatel patsientidel

Ehkki põhjuslik seos dapaglifloosiini ja põievähi vahel on vähetõenäoline (vt lõigud 4.8 ja 5.3), ei soovitata ettevaatusabinõuna Qtrilmet'i kasutada patsientidel, keda samal ajal ravitakse pioglitasoniga. Kätesaadavad epidemioloogilised andmed pioglitasoni kohta viitavad väikesele põievähi riski suurenemisele pioglitasoniga ravitavatel diabeediga patsientidel.

### Kasutamine tugevate CYP3A4 indutseerijatega

CYP3A4 indutseerijate, nagu glükokortikoidide, beeta-2 agonistide, diureetikumide, karbamasepiini, deksametasooni, fenobarbitaali, fenütoiini ja rifampitsiini kasutamine võib nõrgendada Qtrilmet'i glükeemiat vähendavat toimet. Kasutamisel koos tugeva CYP3A4/5 indutseerijaga tuleb eriti alguses hinnata glükeemilist kontrolli (vt lõik 4.5).

### 1,5-anhüdrolütsitoolanalüüsi (1,5-AG) mõjutamine

Glükeemilise kontrolli jälgimine 1,5-AG analüüsiga ei ole soovitatav, sest 1,5-AG mõõtmised SGLT2 inhibiitoreid võtvate patsientide glükeemilise kontrolli hindamiseks ei ole usaldusväärsed. Soovitatakse kasutada glükeemilise kontrolli jälgimise alternatiivseid meetodeid.

### Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimpreparaati võtta.

### Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on tehtud Qtrilmet'i individuaalsete toimeainetega.

### Farmakodünaamilised koostoimed

*Samaaegne manustamine ei ole soovitatav*

*Alkohol*

Selle ravimi toimeaine metformiin tõttu on alkoholiintoksikatsioon seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti nälgimise, alatoitluse või maksakahjustuse korral (vt lõik 4.4). Alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist tuleb vältida.

*Jodeeritud kontrastained*

Jodeeritud kontrastainete veenisise manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkele, mille tulemusena metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi risk. Ravi Qtrilmet'iga tuleb katkestada enne piltuuringut või selle ajal ning seda võib uuesti alustada vähemalt 48 tunni pärast, kui neerutalitlust on uuesti hinnatud ja leitud see olevat stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

*Kombinatsioonid, mille korral on vajalik rakendada ettevaatusabinõusid*

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paiksel manustatavad), beeta-2-agonistidel ja diureetikumidel on sisemine hüperglükeemiline toime. Patsiente tuleb sellest teavitada ja sagedamini kontrollida veresuhkruisaldust, eriti selliste ravimitega ravimise alguses, ning jälgida veresuhkru kontrolli kadumise või hüpoglükeemia suhtes. Ravi ajal teise ravimiga ja ravi katkestamisel tuleb vajaduse korral veresuhkruisaldust vähendada ravimi annust kohandada.

Mõned ravimid võivad negatiivselt mõjutada neerutalitlust, mis võib suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sealhulgas selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. kombinatsioonis metformiiniga on selliste ravimitega ravi alustamisel või ravi ajal vajalik neerutalitluse hoolikas jälgimine.

*Diureetikumid*

Dapaglifloosin võib tugevdada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ning dehüdratsiooni, samuti hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

*Kasutamine koos ravimitega, mis põhjustavad teadaolevalt hüpoglükeemiat*

Saksagliptiin ja dapaglifloosin võivad individuaalselt suurendada hüpoglükeemia riski kombineerimisel insuliini või insuliini sekretoogiga. Hüpoglükeemia ei teki tavalistes tingimustes patsientidel, kes saavad ainult metformiini, kuid võib tekkida kasutamisel koos teiste veresuhkruisaldust vähendavate ravimitega. Seetõttu hüpoglükeemia riski vähendamiseks võib olla vajalik insuliini või insuliini sekretoogi väiksem annus nende ravimite kasutamisel kombinatsioonis Qtrilmet'iga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

*Metformiin*

Metformiin eritub uriiniga muutumatu kujul. Inimestel ei ole metaboliite tuvastatud.

*Saksagliptiin*

Saksagliptiini metabolismi vahendab peamiselt tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

*Dapaglifloosin*

Dapaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendab uridiindifosfaadi (UDP) glükuronosültransferaas 1A9 (UGT1A9).

Muude ravimite mõju metformiinile, saksagliptiinile või dapaglifloosinile

*Metformiin*

Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole tuvastatud.

*Saksagliptiin*

Saksagliptiini ja CYP3A4/5 indutseerijate, välja arvatud rifampitsiini (nagu karbamasepiin, deksametasoon, fenobarbitaal ja fenütoiin) koosmanustamist ei ole uuritud ja see võib põhjustada saksagliptiini plasmakontsentratsiooni vähenemist ning suurendada selle peamise metaboliidi kontsentratsiooni. Saksagliptiini kasutamisel koos tugeva CYP3A4/5 indutseerijaga tuleb hoolikalt hinnata glükeemilist kontrolli.

Saksagliptiini samaaegne manustamine tugeva CYP3A4/5 indutseerija rifampitsiiniga vähendas saksagliptiini  $C_{max}$ -i ja AUC-d vastavalt 53% ning 76%. Rifampitsiin ei mõjutanud aktiivse metaboliidi ekspositsiooni ja plasma DPP-4 aktiivsuse inhibeerimist annustamisintervalli jooksul (vt lõik 4.4).

Saksagliptiini samaaegne manustamine mõõduka CYP3A4/5 inhibiitori diltiaseemiga suurendas saksagliptiini  $C_{max}$ -i ja AUC-d vastavalt 63% ning 2,1 korda ja aktiivse metaboliidi vastavad väärtused

vähenesid vastavalt 44% ning 34%. Need farmakokineetilised toimed ei ole kliiniliselt olulised ega nõua annuse kohandamist.

Saksagliptiini samaaegne manustamine tugeva CYP3A4/5 inhibiitori ketokonasooliga suurendas saksagliptiini  $C_{max}$ -i ja AUC-d vastavalt 62% ja 2,5 korda ning aktiivse metaboliidi vastavad väärtused vähenesid vastavalt 95% ja 88%. Need farmakokineetilised toimed ei ole kliiniliselt olulised ega nõua annuse kohandamist.

Tervetel osalejatel läbi viidud uuringutes ei muutnud dapaglifloosin, metformiin, glibenklamiid, pioglitason, digoksiin, diltiaseem, simvastatiin, omeprasool, antatsiidid ja famotidiin oluliselt saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi farmakokineetikat.

#### *Dapaglifloosin*

Pärast dapaglifloosiini koosmanustamist rifampitsiiniga (uridiin-5'-difosfo-glükuronosültransferaasi [UGT] ja CYP3A4/5 indutseerija) täheldati dapaglifloosiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) 22% vähenemist, kuid sellega ei kaasnenud kliiniliselt olulist mõju 24-tunnisele glükoosi eritumisele uriiniga. Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kliiniliselt asjakohane mõju koos teiste indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal) ei ole oodatav.

Pärast dapaglifloosiini koosmanustamist mefenaamhappaga (UGT 1A9 inhibiitor) täheldati dapaglifloosiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) 55% suurenemist, kuid sellega ei kaasnenud kliiniliselt olulist mõju 24-tunnisele glükoosi eritumisele uriiniga.

Saksagliptiin, metformiin, pioglitason, sitagliptiin, glimepiriid, vogliboos, hüdroklorotiasiid, bumetaniid, valsartaan või simvastatiin ei mõjutanud oluliselt dapaglifloosiini farmakokineetikat.

#### *Metformiini, saksagliptiini või dapaglifloosiini mõju teistele ravimitele*

##### *Metformiin*

##### *Orgaaniliste kationide transporterid (OCT)*

Metformiin on OCT1 ja OCT2 transporteri substraat.

Metformiini manustamine koos:

- OCT1 inhibiitoritega (nagu verapamiil) võib vähendada metformiini efektiivsust;
- OCT1 indutseerijatega (nagu rifampitsiin) võib suurendada metformiini seedetraktist imendumist ja efektiivsust;
- OCT2 inhibiitoritega (nagu tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib vähendada metformiini eritumist neerude kaudu ja sellega viia metformiini plasmakontsentratsiooni suurenemisele;
- OCT1 ja OCT2 inhibiitoritega (nagu krisotiniib, olapariib) võib muuta metformiini efektiivsust ja eritumist neerude kaudu.

Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik, eriti neerukahjustusega patsientidel, nende ravimite manustamisel koos metformiiniga, sest metformiini plasmakontsentratsioon võib suureneeda (vt lõik 4.4).

##### *Saksagliptiin*

Saksagliptiin ei mõjutanud oluliselt dapaglifloosiini, metformiini, glibenklamiidi (CYP2C9 substraat), pioglitasoni (CYP2C8 [olulisel määral] ja CYP3A4 [vähemal määral] substraat), digoksiini (P-gp substraat), simvastatiini (CYP3A4 substraat), kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide toimeainete (ethinüülöstradiol ja norgestimaat), diltiaseemi ega ketokonasooli farmakokineetikat.

##### *Dapaglifloosin*

Tervetel osalejatel läbi viidud koostoimete uuringutes, kus kasutati peamiselt üksikannuseid, ei mõjutanud dapaglifloosin saksagliptiini, metformiini, pioglitasoni (CYP2C8 [olulisel määral] ja CYP3A4 [vähemal määral] substraat), sitagliptiini, glimepiriidi (CYP2C9 substraat), hüdroklorotiasiidi, bumetaniidi, valsartaani, digoksiini (P-gp substraat) või varfariini (S-varfariin, CYP2C9 substraat) farmakokineetikat ega varfariini antikoaguloorset toimet mõõdetuna INR-iga. 20

mg dapaglifloosiini üksikannuse ja simvastatiini (CYP3A4 substraat) kombinatsioon põhjustas simvastatiini AUC 19% suurenemise ja simvastatiinhappe AUC 31% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe ekspositsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Ravimi või selle komponentide (metformiinvesinikkloriid, saksagliptiin ja dapaglifloosin) kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Saksagliptiini loomkatsetes on näidatud suurte annuste reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Rottidel tehtud uuringud dapaglifloosiniga on näidanud toksilisust arenevale neerule ajaperioodil, mis vastab inimraseduse teisele ja kolmandale trimestrile (vt lõik 5.3). Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel ei viita kaasasündinud väärarendite tekke suurenenud riskile. Loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Qtrilmet'i ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse kinnitamisel tuleb ravi selle ravimiga lõpetada.

Kui patsient plaanib rasestuda ja raseduse ajal ei soovitata suhkurtõbe selle ravimiga ravida. Veresuhkruisalduse hoidmiseks normaalsele nii lähedal kui võimalik soovitatakse kasutada insuliini, et vähendada veresuhkruisalduse kõrvalekalletega seotud loote väärarendite tekkeriski.

##### Imetamine

Metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ei ole teada, kas saksagliptiin ja dapaglifloosin ja/või nende metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud saksagliptiini ja/või selle metaboliidi eritumist piima. Loomade kohta olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud dapaglifloosiini/metaboliitide eritumist piima, samuti farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiima saaval järglasel (vt lõik 5.3).

Seda ravimit ei tohi imetamise ajal kasutada.

##### Fertiilsus

Ravimi või selle komponentide (metformiinvesinikkloriid, saksagliptiin ja dapaglifloosin) toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Toimet fertiilsusele täheldati saksagliptiini suurte annuste kasutamisel isastel ja emastel rottidel, need põhjustasid väljendunud toksilisuse nähte (vt lõik 5.3). Isastel ja emastel rottidel ei esinenud dapaglifloosinil toimeid fertiilsusele üheski katsetatud annuses. Metformiini loomkatsetes ei ole näidatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Qtrilmet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Siiski tuleb autot juhtides või masinatega töötades arvestada, et saksagliptiini uuringutes on teatatud peeringluse esinemisest. Lisaks tuleb patsiente teavitada hüpoglükeemia ohust, kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste teadaolevalt hüpoglükeemiat põhjustavate veresuhkruisaldust vähendavate ravimitega (nt insuliin ja sulfonüüluuread).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Qtrilmet'iga seotud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (väga sage), hüpoglükeemia, kui seda kasutatakse koos SU-ga (väga sage), seedetrakti sümptomid

(väga sage) ja kuseteede infektsioonid (sage). Diabeetiline ketoatsidoos võib tekkida harva ja laktatsidoos võib tekkida väga harva (vt lõik 4.4).

Metformiini, saksagliptiini ja dapagliflosiini kombineeritud kasutamise ohutusprofiil on võrreldav vastavate üksikkomponentide puhul tuvastatud kõrvaltoimetega.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusprofiil põhineb 1169 patsiendil kuni 52 nädala jooksul läbi viidud kolme platseeboga kontrollitud III faasi kliinilise uuringu ühendatud analüüsil, milles 492 patsienti said 5 mg saksagliptiini, 10 mg dapagliflosiini pluss metformiini kombinatsiooni (vt lõik 5.1). Täiendavad ohutusandmed hõlmavad üksikkomponentide kliinilisi uuringuid, müügiloa saamise järgseid ohutusuuringuid ja turustamisjärgset kogemust. Qtrilmet<sup>®</sup> iga seotud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klassi (SOC) ja esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooriad määratleti kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\,000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $\geq 1/100\,000$  kuni  $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Qtrilmet<sup>®</sup> i kõrvaltoimete kokkuvõte**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage <sup>A</sup>	Aeg-ajalt <sup>B</sup>	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>#1</sup>	Kuseteede infektsioon <sup>#2</sup> , vulvovaginiit, balaniit ja seotud genitaalinfektsioon <sup>#3</sup> , gastroenteriit <sup>#D</sup>	Seeninfektsioon <sup>#</sup>		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) <sup>#C,7</sup>	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkusreaktsioonid <sup>#C</sup>	Anafülaktilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline šokk <sup>#C</sup>		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüpo-glükeemia <sup>#D#1</sup> (kasutamisel koos SU-ga)	Düslipideemia <sup>#4</sup>	Vedelikumahu vähenemine <sup>#</sup> , janu <sup>#</sup>	Diabeetiline ketoatsidoos <sup>#H,7</sup>	Laktatsidoos <sup>#</sup> , B <sub>12</sub> -vitamiini puudus <sup>#G</sup>	
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Peavalu <sup>#</sup> , pearinglus <sup>#</sup>				
<b>Seedetrakti häired</b>	Seedetrakti sümptomid <sup>#F</sup>	Düspepsia <sup>#D</sup> või gastriit <sup>#D</sup> maitsetundlikkuse häired <sup>#</sup>	Kõhukinnisus <sup>#</sup> , suukuivus <sup>#</sup> , pankreatiit <sup>#C</sup>			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>					Maksatalitluse häired <sup>#</sup> , hepatiit <sup>#</sup>	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Düsuuria <sup>#</sup> , polüuuria <sup>#D,5</sup>	Noktuuria <sup>#</sup> , neerukahjustus <sup>#</sup>			
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Lööve <sup>#6</sup>	Dermatiit <sup>#C</sup> , sügelus <sup>#C</sup> , urtikaaria <sup>#C</sup>	Angioödeem <sup>C</sup>	Erüteem <sup>#</sup>	Bulloosne pemfigoid <sup>C,7</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Artralgia <sup>#</sup> , seljavalu <sup>#</sup> , müalgia <sup>#D</sup>				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage <sup>A</sup>	Aeg-ajalt <sup>B</sup>	Harv	Väga harv	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Ereksioonhäire <sup>□</sup> , genitaalide sügelus <sup>#</sup> , vulvovaginaalne sügelus <sup>#</sup>			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus <sup>¶D</sup> , perifeerne turse <sup>¶D</sup>				
Uuringud		Kreatiniini renaalne kliirensi vähenemine <sup>#</sup> , hematokriti suurenemine <sup>#E</sup>	Vere kreatiniinisalduse suurenemine <sup>#</sup> , vere ureasisalduse suurenemine <sup>#</sup> , kehamassi vähenemine <sup>#</sup>			

# Dapaglifloosiini puhul teatatud kõrvaltoime.

¶ Saksaglipiini puhul teatatud kõrvaltoime.

§ Metformiini puhul teatatud kõrvaltoime.

□ Saksaglipiini ja metformiini kombineeritud kasutamisel teatatud kõrvaltoime.

A Kõrvaltoimed, välja arvatud maitsetundlikkuse häire, millest teatati ühendatud ohutusanalüüsis  $\geq 2\%$ -l osalejatest, keda raviti saksaglipiini + dapaglifloosiini + metformiini kombineeritud kasutamisega, või millest teatati  $< 2\%$ -l ühendatud ohutusanalüüsis, põhinedes individuaalsete komponentide andmetel.

B Kõigi aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimete sagedused põhinesid individuaalsete komponentide andmetel.

C Kõrvaltoime pärineb saksaglipiini või dapaglifloosiini turustamisjärgse järelevalve andmetest.

D Kõrvaltoimetest teatati  $\geq 2\%$ -l osalejatest ükskõik millise üksikkomponendiga ja  $\geq 1\%$  rohkem kui platseeboga, kuid mitte ühendatud ohutusanalüüsis.

E Hematokriti väärtustest  $> 55\%$  teatati  $1,3\%$ -l osalejatest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiiniga võrreldes  $0,4\%$ -ga platseebot saanud osalejatest.

F Gastrointestinaalsed sümptomid (terminid hõlmavad iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja isukaotust) esinevad kõige sagedamini ravi alguses ning lahenevad enamikul juhtudel spontaanselt.

G Pikaajalist ravi metformiiniga on seostatud B<sub>12</sub>-vitamiini imendumise vähenemisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist B<sub>12</sub>-vitamiini puudulikkust. Sellist etioloogiat soovitatakse kaaluda, kui patsiendil on megaloblastiline aneemia.

H Teatatud 2. tüüpi diabeediga patsientidega tehtud dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus. Sagedus põhineb aastasel määral.

<sup>1</sup> Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab järgmisi eelistermineid: nasofarüingit, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, farüingit, riniit, sinusiit, bakteriaalne farüingit, tonsilliit, äge tonsilliit, larüingit, viiruslik farüingit ja viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon.

<sup>2</sup> Kuseteede infektsioon hõlmab järgmisi eelistermineid: kuseteede infektsioon, *Escherichia* kuseteede infektsioon, põelonefriit ja prostatiit.

<sup>3</sup> Vulvovaginiit, balanitiit ja seotud genitaalinfektsioon hõlmavad järgmisi eelistermineid: vulvovaginaalne seeninfektsioon, balanopostiit, genitaalne seeninfektsioon, vaginaalne infektsioon ja vulvovaginiit.

<sup>4</sup> Düslipideemia hõlmab järgmisi eelistermineid: düslipideemia, hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia.

<sup>5</sup> Polüuuria hõlmab järgmisi eelistermineid: polüuuria ja pollakisuuria.

<sup>6</sup> Lööbest teatati saksaglipiini ja dapaglifloosiini turustamisjärgse kasutamise käigus. Dapaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatud eelisterminite hulka kuuluvad sageduse järgi lööve, generaliseerunud lööve, pruriitiline lööve, makuloosne lööve, makulo-papuloosne lööve, pustuloosne lööve, vesikulaarne lööve ja erütematoosne lööve.

<sup>7</sup> Vt lõik 4.4.

SU = sulfonüüluurea

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Hüpoplükeemia

Ühendatud ohutusanalüüsis oli hüpoplükeemia üldine esinemissagedus (kõik teatatud sündmused, sealhulgas need, mille kesklabori FPG oli  $\leq 3,9$  mmol/l) 2,0% osalejatel, keda raviti 10 mg dapaglifloosiini ja 5 mg saksagliptiini pluss metformiiniga (kombineeritud ravi), 0,6% saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 2,3% dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas.

24-nädalases uuringus, mis võrdles kombinatsiooni saksagliptiin ja dapaglifloosin pluss metformiin koos SU-ga või ilma insuliini pluss metformiiniga koos SU-ga või ilma, oli ilma SU foonravita patsientidel hüpoplükeemia üldine esinemissagedus 12,7% kombinatsiooni puhul võrreldes 33,1%-ga insuliini puhul. Hüpoplükeemia üldine esinemissagedus kahes 52-nädalases uuringus, mis võrdlesid kombineeritud ravi glimepiriidiga (SU) oli: 1. uuringus 4,2% kombineeritud ravi korral, 27,9% glimepiriidi pluss metformiini puhul ja 2,9% dapaglifloosiini pluss metformiini puhul; 2. uuringus 18,5% kombineeritud ravi puhul ja 43,1% glimepiriidi pluss metformiini puhul.

### Vedelikumahu vähenemine

Ühendatud ohutusanalüüsis peegeldasid vedelikumahu vähenemisega seotud sündmused (hüpotensioon, dehüdratsioon ja hüpovoleemia) dapaglifloosiini kõrvaltoimeid ja neist teatati kahel osalejal (0,4%) saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas (raske kõrvaltoime sünkkoop ja kõrvaltoime uriniierituse vähenemine) ning kolmel osalejal (0,9%) dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas (2 kõrvaltoimet sünkkoop ja 1 hüpotensioon).

### Neerutalitluse halvenemine

*Metformiini/saksagliptiini/ dapaglifloosiini kombinatsioon:* Otrilmet'i ühendatud ohutusanalüüsis oli neerutalitluse halvenemisega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,0% saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, 1,8% saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 0,6% dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas. Osalejatel, kellel oli neerukahjustus kõrvaltoimena, olid uuringu alguses väiksemad keskmised eGFR-i väärtused ( $61,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) võrreldes üldpopulatsiooni väärtusega ( $93,6$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Enamikku sündmustest peeti mitterasketeks, nende raskusaste oli kerge või mõõdukas ja need lahenesid. Keskmise eGFR-i muutus võrreldes esialgsesega 24. nädalal oli  $-1,17$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas,  $-0,46$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja  $0,81$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas.

*Dapaglifloosin:* Dapaglifloosiini kui monokomponendi kohta on teatatud kõrvaltoimetest, mis on seotud suurenenud kreatiniini sisaldusega. Kreatiniini tõus oli üldiselt ravi jätkudes mööduv või pärast ravi katkestamist pöördus.

### Vulvovaginiit, balaniiit ja seotud genitaalinfektsioonid

Ühendatud ohutusanalüüsis peegeldasid vulvovaginiidi, balaniiidi ja seotud genitaalinfektsioonide kõrvaltoimed dapaglifloosiini ohutusprofiili. Genitaalinfektsiooni kõrvaltoimest teatati 3,0%-l osalejatest saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, 0,9%-l osalejatest saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 5,9%-l osalejatest dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas. Enamikust genitaalinfektsiooni kõrvaltoimetest teatati naistel (84%-l genitaalinfektsiooniga osalejatest), need olid kerge või mõõduka intensiivsusega, ühekordselt esinevad ja enamik patsiente jätkas ravi.

### *Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)*

Turustamisjärgse järelevalve käigus on SGLT2 inhibiitoreid, sealhulgas dapaglifloosiini võtvatel patsientidel teatatud Fournier'gangreeni juhtudest (vt lõik 4.4).

Dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus, kus osales 17160 2. tüüpi diabeediga patsienti ja mediaanne ekspositsiooniaeg oli 48 kuud, registreeriti kokku 6 Fournier'gangreeni juhtu, neist üks dapaglifloosiiniga ravitud rühmas ja 5 platseeborühmas.

#### *Diabeetiline ketoatsidoos*

Dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus, kus mediaanne ekspositsiooniaeg oli 48 kuud, teatati DKA juhtudest 27 patsiendil dapaglifloosiini 10 mg rühmas ja 12 patsiendil platseeborühmas. Tekkinud juhud jaotusid uuringuperioodile ühtlaselt. 27□st patsiendist, kellel dapaglifloosiinirühmas DKA tekkis, said 22 patsienti juhu toimumise ajal samaaegset insuliinravi. 2. tüüpi diabeediga rühmas olid DKA-d soodustavad tegurid ootuspärased (vt lõik 4.4).

#### *Kuseteede infektsioonid*

Ühendatud ohutusanalüüsis olid kuseteede infektsioonid (urinary tract infection, UTI) tasakaalustatud kolmes ravirühmas: 5,7% saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, 7,4% saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 5,6% dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas. Ühel patsiendil saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas esines tõsine kõrvaltoime püelonefriit ja ta lõpetas ravi. Enamikust kuseteede infektsioonidest teatati naistel (81% UTI-ga osalejatest), need olid kerge või mõõduka intensiivsusega, ühekordselt esinevad ja enamik patsiente jätkas ravi.

#### *Pahaloomulised haigused*

*Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon:* pahaloomulistest ja täpsustamata kasvajatest teatati kolmel osalejal, kes olid kaasatud ühendatud ohutusanalüüsi. Nende hulka kuulusid kõrvaltoimetena maokasvaja, pankreasevähk maksametastaasidega ja invasiivne duktaalne rinnavähk saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas. Arvestades lühikest peiteperioodi esimese ravimiekspositsiooni ja kasvaja diagnoosi vahel, peetakse kõigi spetsiifiliste kasvajate põhjuslikku seost ebatõenäoliseks.

*Dapaglifloosiin:* 21-s aktiivse võrdlusravimiga ja platseeboga kontrollitud uuringus oli pahaloomuliste ning täpsustamata kasvajatega osalejate osakaal sarnane neil, keda raviti dapaglifloosiiniga (1,50%) ja platseebo/võrdlusravimiga (1,50%) ning loomandmetes puudusid kartsinogeensuse või mutageensuse signaalid (vt lõik 5.3). Arvestades erinevates organsüsteemides esinevate kasvajate juhtusid, oli dapaglifloosiiniga seotud suhteline risk üle 1 teatud kasvajate puhul (põis, eesnäär, rind) ja alla 1 teiste puhul (nt veri ja lümf, munasari, neerutrakt), mis ei põhjastanud üldist kasvajariski suurenemist seoses dapaglifloosiiniga. Suurenenud/vähenenud risk ei olnud statistiliselt oluline üheski organsüsteemis. Arvestades kasvajaleidude puudumist mittekliinilistes uuringutes ning lühikest peiteperioodi esimese ravimiekspositsiooni ja kasvaja diagnoosi vahel, peetakse põhjuslikku seost ebatõenäoliseks. Rinna-, põie- ja eesnäärme kasvajate arvulist tasakaalustamatust tuleb vaadelda ettevaatlikult; seda uuritakse edasi müügiloa andmise järgsetes uuringutes.

#### *Laboratoorsed leiud*

##### *Lümfotsüütide arvu vähenemine*

*Saksagliptiin:* saksagliptiini programmi kliinilistes uuringutes täheldati lümfotsüütide absoluutarvu väikest vähenemist, ligikaudu 100 rakku/μl võrreldes platseeboga. Keskmine lümfotsüütide absoluutarv jäi igapäevasel annustamisel kuni 102 nädala jooksul stabiilseks. Seda keskmise lümfotsüütide absoluutarvu vähenemist ei peetud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimetega seotuks.

##### *Lipiidid*

Ühendatud analüüsi kaasatud kolme individuaalse uuringu saksagliptiini ja dapaglifloosiini pluss metformiini ravirühmade andmed näitasid keskmise protsentuaalse suurenemise trende algsega (ümardatuna lähima kümnendikuni) võrreldes üldkolesterooli (kogu C) (vahemik 0,4...3,8%), LDL-C (vahemik 2,1...6,9%) ja HDL-C (vahemik 2,3...5,2%) osas koos keskmise protsentuaalse vähenemisega võrreldes algsega triglütseriidide (vahemik -3,0...-10,8) osas.

## Patsientide erirühmad

### Eakad patsiendid

Kolme kliinilise uuringu ühendatud ohutusandmetes sisalduvast 1169-st ravitud osalejast oli 1007 osalejat (86,1%) vanuses < 65 aastat, 162 osalejat (13,9%) vanuses ≥ 65 aastat ja 9 osalejat (0,8%) vanuses ≥ 75 aastat. Üldiselt olid kõige sagedamad kõrvalnähud, millest teatati ≥ 65-aastastel, sarnased < 65-aastastel esinenud kõrvalnähtudega. Terapeutilised kogemused 65-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud ning 75-aastastel ja vanematel patsientidel väga piiratud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb patsiendi kliinilise seisundi järgi alustada asjakohase toetava raviga. Saksagliptiin ja selle peamine metaboliit eemaldatakse hemodialüüsiga (23% annusest nelja tunni jooksul). Dapaglifloosini eemaldamist hemodialüüsiga ei ole uuritud. Tugev üleannustamine või metformiiniga kaasnevad riskid võivad põhjustada laktatsidoosi. Laktatsidoos vajab vältimatut abi ja seda tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC kood: A10BD25.

### Toimemehhanism

Qtrilmet kombineerib kolme hüperglükeemiavastast ravimit, millel on erinevad ja vastastikku täiendavad toimemehhanismid glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi diabeediga patsientidel: biguaanide klassi kuuluv metformiinesinikloriid, DPP-4 inhibiitor saksagliptiin ja SGLT2 inhibiitor dapaglifloosin.

Metformiin on hüperglükeemiavastase toimega biguaanid, mis vähendab nii basaalset kui ka söömisjärgset plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüperglükeemiat.

Metformiin toimib kolme mehhanismi kaudu; vähendades maksas glükoositootmist glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise teel, suurendades mõõdukalt insuliinitundlikkust, parandades perifeerset glükoosi omandamist ja kasutamist lihastes ning aeglustades glükoosi imendumist soolest. Metformiin stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, toimides glükogeeni süntaasile. Metformiin suurendab spetsiifilist tüüpi membraansete glükoosi transporterite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

Saksagliptiin on väga tugev ( $K_i$ : 1,3 nM), selektiivne, pöörduv ja konkureeriv DPP-4, mis on inkretiinhormoonide lõhustamise eest vastutav ensüüm, inhibiitor. See põhjustab insuliini sekretsiooni glükoosist sõltuvat suurenemist, vähendades sellega paastumise ja söömisjärgse veresuhkru kontsentratsioone.

Dapaglifloosin on väga tugev ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiivne ja pöörduv naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitor. Dapaglifloosin blokeerib filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni neerutorukese S1 segmendist, vähendades veresuhkru sisaldust efektiivselt glükoosist sõltuval ja insuliinist sõltumatu

moel. Dapaglifloosiin parandab nii paastumise kui ka söömisjärgse plasma glükoosisaldust, vähendades renaalset glükoosi reabsorptsiooni ja glükoosi eritumist uriiniga. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimise tõttu tekitab osmootse diureesi ja võib põhjustada süstoolse vererõhu langust.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metformiini/saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annustega kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati viies randomiseeritud topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga/platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud osalejatel. Kaks täiendava ravi uuringut, kus lisati kas dapaglifloosiin saksagliptiin plus metformiinile või saksagliptiin dapaglifloosiin plus metformiinile, kestsid samuti 24 nädalat, millele järgnes 28-nädalane pikendusravi periood. Ühes uuringus, mis kestis 24 nädalat, lisati metformiinile samal ajal dapaglifloosiini ja saksagliptiini ning võrreldi metformiinile lisatud saksagliptiiniga või dapaglifloosiiniga. Kahest toetavast uuringust ühes võrreldi dapaglifloosiini ja saksagliptiiniga ravi glimepiriidiga patsientidel, kellel ravi metformiiniga ei olnud piisav. Teises uuringus võrreldi saksagliptiini ja dapaglifloosiiniga ravi insuliinlarnimiga patsientidel, kellel metformiinravi sulfonüüluureaga või ilma ei olnud piisav.

### Glükeemiline kontroll

*Täiendav ravi dapaglifloosiini saavatel patsientidel, kes ei ole saksagliptiini plus metformiiniga piisavalt kontrolli all*

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus koos 28-nädalase jätku-uuringuga võrreldi 10 mg dapaglifloosiini järjestikust lisamist 5 mg saksagliptiinile ja metformiinile platseebo lisamisega 5mg saksagliptiinile (DPP-4 inhibiitor) ning metformiinile 2. tüüpi diabeediga ja ebapiisava glükeemilise kontrolliga ( $HbA1c \geq 7\%$  ja  $\leq 10,5\%$ ) patsientidel. Kolmsada kaksikümmend (320) patsienti randomiseeriti võrdselt kas ravirühma dapaglifloosiin lisaks saksagliptiinile plus metformiinile või platseebo plus saksagliptiin plus metformiin ravirühma. Ravirühmad olid proportsionaalselt hästi tasakaalustatud demograafiliste-, subjektiivsete- ja haiguse tunnuste ning meditsiinilise anamneesi osas. Keskmine vanus oli 55,1 aastat ja 54,4% patsientidest olid naissoost. 2. tüüpi diabeedi keskmine kestus uuringusse kaasamisel oli 7,6 aastat, keskmine algne HbA1c oli 8,2%. Kõik patsiendid olid saanud stabiilset metformiini annust (1500 mg või rohkem ööpäevas) vähemalt 8 nädalat enne sõelumisvisiiti. 101 patsienti said maksimaalset DPP4 inhibiitori annust vähemalt 8 nädala jooksul enne sõelumisvisiiti ja läksid seejärel üle 5 mg saksagliptiinile 8 nädalaks enne uuringu algust. Ülejäänud 219 patsienti alustasid 5 mg saksagliptiini võtmist 16 nädalat enne uuringu algust.

Rühm, kus dapaglifloosiin lisati järgemööda saksagliptiinile ja metformiinile, saavutas 24. nädalal statistiliselt oluliselt ( $p$ -väärtus  $< 0,0001$ ) suurema HbA1c vähenemise võrreldes rühmaga, kus platseebo lisati järjestikku saksagliptiinile plus metformiinile (vt tabel 2). 24. nädalal saavutatud toime HbA1c-le püsis 52. nädalal. Kohandatud keskmised muutused võrreldes HbA1c algväärtusega olid dapaglifloosiini ja saksagliptiini plus metformiini rühmas ning platseebo ja saksagliptiini plus metformiini rühmas vastavalt  $-0,74\%$  (95% CI:  $-0,90, -0,57$ ) ja  $0,07\%$  (95% CI:  $-0,13, 0,27$ ). Kohandatud keskmiste muutuste erinevus ravirühmade vahel võrreldes algväärtusega oli 52. nädalal  $-0,81\%$  (95% CI:  $-1,06, -0,55$ ).

*Täiendav ravi saksagliptiiniga patsientidel, kes ei ole dapaglifloosiini plus metformiiniga piisavalt kontrolli all*

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus, mis viidi läbi patsientidel, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja ebapiisav glükeemiline kontroll ( $HbA1c \geq 7\%$  ja  $\leq 10,5\%$ ) ainult dapaglifloosiini ja metformiiniga, võrreldi 5 mg saksagliptiini järjestikust lisamist 10 mg dapaglifloosiinile ja metformiinile platseebo lisamisega 10 mg dapaglifloosiinile ning metformiinile. 153 patsienti randomiseeriti dapaglifloosiinile plus metformiinile lisatava saksagliptiini ravirühma ja 162 patsienti randomiseeriti dapaglifloosiinile plus metformiinile lisatava platseebo ravirühma. Ravirühmad olid proportsionaalselt hästi tasakaalustatud demograafiliste-, subjektiivsete- ja haiguse tunnuste ning meditsiinilise anamneesi osas. Keskmine vanus oli 54,6 aastat ja 52,7% patsientidest oli

naissoost. 2. tüüpi diabeedi keskmine kestus uuringusse kaasamisel oli 7,7 aastat, keskmine algne HbA1c oli 7,9%. Patsiendid olid saanud stabiilset metformiini annust (1500 mg või rohkem ööpäevas) vähemalt 8 nädalat enne söelumisvisiiti ning seejärel oli neid ravitud metformiini ja 10 mg dapaglifloosiniga 10 nädalat enne uuringu algust.

Rühm, kus 5 mg saksagliptiini lisati järgemööda 10 mg dapaglifloosinile ja metformiinile, saavutas 24. nädalal statistiliselt oluliselt ( $p$ -väärtus  $< 0,0001$ ) suurema HbA1c vähenemise võrreldes rühmaga, kus platseebo lisati järjestikku dapaglifloosinile pluss metformiinile (vt tabel 2). 24. nädalal saavutatud toime HbA1c-le püsis 52. nädalal. 52. nädalal olid kohandatud keskmised muutused võrreldes HbA1c algväärtusega saksagliptiini ja dapaglifloosini pluss metformiini rühmas ning platseebo ja dapaglifloosini pluss metformiini rühmas vastavalt  $-0,38\%$  (95% CI:  $-0,53, -0,22$ ) ja  $0,05\%$  (95% CI:  $-0,11, 0,20$ ). Kohandatud keskmiste muutuste erinevus ravirühmade vahel võrreldes algväärtusega oli 52. nädalal  $-0,42\%$  [95% CI:  $-0,64, -0,20$ ].

**Tabel 2. HbA1c muutus algväärtusest 24. nädalal randomiseeritud isikutel, välja arvatud andmed pärast päästeravi – uuringud MB102129 ja CV181168**

Efektiivsuse parameeter	Järjestikuse lisamise kliinilised uuringud			
	Uuring MB102129		Uuring CV181168	
	10 mg dapaglifloosini lisatuna 5 mg saksagliptiinile + metformiinile (N = 160) <sup>†</sup>	Platseebo + 5mg saksagliptiini + metformiin (N = 160) <sup>†</sup>	5 mg saksagliptiini lisatuna 10 mg dapaglifloosinile + metformiinile (N = 153) <sup>†</sup>	Platseebo + 10 mg dapaglifloosini + metformiin (N = 162) <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) 24. nädalal*</b>				
Algväärtus (keskmine)	8,24	8,16	7,95	7,85
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine <sup>‡</sup> ) (95% CI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Erinevus toimes HbA1c-le Kohandatud keskmine (95% CI)	-0,72 (-0,91, -0,53)		-0,35 (-0,52, -0,18)	
p-väärtus	$< 0,0001$		$< 0,0001$	

\* LRM = longitudinaalsed korduvad mõõtmised (kasutades väärtusi enne päästmist).

<sup>†</sup> N on randomiseeritud ja ravitud patsientide arv, kellel on algne ning vähemalt üks algsele järgneva efektiivsuse mõõtmistulemus.

<sup>‡</sup> Vähimruutude keskmine, mis on kohandatud algväärtuse suhtes.

*Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c  $< 7\%$  uuringus MB102129 ja uuringus CV181168*

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c  $< 7,0\%$  24. nädalal, oli uuringus 10 mg dapaglifloosini täiendavalt lisaks 5 mg saksagliptiinile pluss metformiinile suurem 10 mg dapaglifloosini ja 5 mg saksagliptiini pluss metformiini rühmas –  $38,0\%$  (95% CI [30,9, 45,1]), võrreldes platseebo pluss 5 mg saksagliptiini pluss metformiini rühmaga, kus see oli  $12,4\%$  (95% CI [7,0, 17,9]). 24. nädalal

saavutatud toime HbA1c-le püsis 52. nädalal. Osalejate kohandatud protsent, kellel esines HbA1c < 7,0% 52. nädalal, oli 29,4% dapaglifloosiini ja saksagliptiini pluss metformiini rühmas ning 12,6% platseebo ja saksagliptiini pluss metformiini rühmas. Kohandatud protsentuaalne erinevus 52. nädalal ravirühmade vahel oli 16,8%.

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c < 7% 24. nädalal, oli uuringus 5 mg saksagliptiini täiendavalt lisaks 10 mg dapaglifloosiinile pluss metformiinile suurem 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas – 35,3% (95% CI [28,2, 42,2]), võrreldes platseebo pluss 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmaga, kus see oli 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). 24. nädalal saavutatud toime HbA1c-le püsis 52. nädalal. Osalejate kohandatud protsent, kellel esines HbA1c < 7,0% 52. nädalal, oli 29,3% saksagliptiini ja dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas ning 13,1% platseebo ja dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas. Kohandatud protsentuaalne erinevus 52. nädalal ravirühmade vahel oli 16,2%.

*Kaasuv ravi 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiiniga patsientidel, kes ei olnud metformiiniga piisavalt kontrolli all*

Kokku 534 täiskasvanud patsienti 2. tüüpi diabeedi ja ebapiisava glükeemilise kontrolliga, kes said ainult metformiini (HbA1c  $\geq$  8% ja  $\leq$  12%), osales selles 24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud paremus uuringus, et võrrelda metformiinile lisatud 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini kombinatsiooni metformiinile lisatud 5 mg saksagliptiiniga (DPP-4 inhibiitor) või 10 mg dapaglifloosiiniga (SGLT2 inhibiitor). Ravirühmad olid proportsionaalselt hästi tasakaalustatud demograafiliste-, subjektiivsete ja haiguse tunnuste ning meditsiinilise anamneesi osas. Keskmine vanus oli 53,8 aastat ja 49,8% patsientidest oli naissoost. 2. tüüpi diabeedi keskmine kestus uuringusse kaasamisel oli 7,6 aastat, keskmine algne HbA1c oli 8,94% ja patsiendid olid saanud stabiilset metformiini annust (1500 mg või rohkem ööpäevas) vähemalt 8 nädalat enne sõelumisvisiiti. Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest topeltpimedast ravirühmast, kus nad said 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini lisatuna metformiinile, 5 mg saksagliptiini ja platseebot lisatuna metformiinile või 10 mg dapaglifloosiini ja platseebot lisatuna metformiinile.

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini rühm saavutas märkimisväärselt suurema HbA1c vähenemise võrreldes saksagliptiini rühmaga või dapaglifloosiini rühmaga 24. nädalal (vt tabel 3).

**Tabel 3. HbA1c 24. nädalal aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdles metformiinile lisatud 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini kombinatsiooni metformiinile lisatud 5 mg saksagliptiiniga või 10 mg dapaglifloosiiniga**

Efektivsuse parameeter	Saksagliptiin 5 mg dapaglifloosiin 10 mg + metformiin N = 179 <sup>†</sup>	Saksagliptiin 5 mg + metformiin N = 176 <sup>†</sup>	Dapaglifloosiin 10 mg + metformiin N = 179 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) 24. nädalal*</b>			
Algvärtus (keskmine)	8,93	9,03	8,87
Muutus võrreldes algvärtusega (kohandatud keskmine <sup>‡</sup> ) (95% usaldusintervall [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Erinevus võrreldes saksagliptiini + metformiiniga (kohandatud keskmine <sup>‡</sup> ) (95% CI)	-0,59 <sup>§</sup> (-0,81, -0,37)	-	-

Erinevus võrreldes dapaglifloosiini + metformiiniga (kohandatud keskmine <sup>‡</sup> ) (95% CI)	-0,27 <sup>†</sup> (-0,48, -0,05)	-	-
--	--------------------------------------	---	---

\* LRM = longitudinaalsed korduvad mõõtmised, kasutades väärtusi enne päästmist.

<sup>†</sup> Randomiseeritud ja ravitud patsiendid.

<sup>‡</sup> Vähimruutude keskmine, kohandatud algväärtuse suhtes.

<sup>§</sup> p-väärtus < 0,0001.

<sup>¶</sup> p-väärtus = 0,0166.

Enamikul patsientidest selles uuringus oli HbA1c algväärtus > 8% (vt tabel 4). Metformiinile lisatud 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini kombinatsioon näitas järjepidevalt suuremat HbA1c vähenemist sõltumata HbA1c algväärtusest võrreldes metformiinile lisatud 5 mg saksagliptiiniga või 10 mg dapaglifloosiiniga. Eelnevalt kindlaksmääratud alarühmade eraldi analüüsis olid HbA1c algväärtuse keskmised vähenemised tavaliselt suuremad patsientidel, kelle HbA1c algväärtus oli suurem.

**Tabel 4. HbA1c alarühmade analüüs HbA1c algväärtuse alusel 24. nädalal randomiseeritud osalejatel**

Ravirühmad	Kohandatud keskmine muutus võrreldes HbA1c algväärtusega		
	< 8,0%	≥ 8% kuni < 9,0%	≥ 9,0%
Saksagliptiin + dapaglifloosiin + metformiin Kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega (95% CI)	-0,80 (n = 37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptiin + metformiin Kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega (95% CI)	-0,69 (n = 29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56, -1,09)
Dapaglifloosiin + metformiin Kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega (95% CI)	-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 = osalejate arv, kellel ei puudu algväärtus ja 24. nädala väärtus.

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c < 7%

41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) patsientidest 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini kombinatsiooni rühmas saavutasid HbA1c sisalduse alla 7% võrreldes 18,3%-ga (95% CI [13,0, 23,5]) patsientidest 5 mg saksagliptiini rühmas ja 22,2%-ga (95% CI [16,1, 28,3]) patsientidest 10 mg dapaglifloosiini rühmas 24. nädalal.

*Kaasuv ravi 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiiniga võrreldes glimepiriidiga patsientidel, kes ei olnud metformiiniga piisavalt kontrolli all*

52-nädalases randomiseeritud topeltpimedas aktiivse ravimiga kontrollitud paralleelrühmadega uuringus koos pimemenetluse ja 104-nädalase jätku-raviga võrreldi suukaudset üks kord ööpäevas manustatavat 5 mg saksagliptiini ning 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini üks kord ööpäevas suu

kaudu manustatava glimepiriidi (sulfonüüluurea), mille annust suurendati 1-st 6 mg-ni, pluss platseebo ja metformiiniga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav ( $HbA1c \geq 7,5\%$  ja  $\leq 10,5\%$ ). Glimepiriidi/platseebot saavatel patsientidel suurendati annust 12 nädala jooksul alates 1 mg-st kuni optimaalse glükeemilise toime ( $FPG < 6,1$  mmol/l) saavutamiseni või suurima talutava annuseni esimese 12 nädala jooksul. Seejärel hoiti glimepiriidi/platseebo annust konstantsena, välja arvatud annuse vähendamised hüpoglükeemia vältimiseks.

52. nädalal oli  $HbA1c$  korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest  $-1,35\%$  5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas ( $N = 218$ ) võrreldes  $-0,98\%$ -ga glimepiriid pluss metformiini rühmas ( $N = 212$ ) (erinevus  $-0,37\%$ , 95% CI  $[-0,57, -0,18]$ ,  $p < 0,001$ ).

*Ravi 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiiniga võrreldes glargiininsuliiniga patsientidel, kelle ravi metformiiniga koos sulfonüüluureaga või ilma selleta ei olnud piisavalt kontrolli all*

24-nädalases randomiseeritud avatud aktiivse ravimiga kontrollitud paralleelrühmadega uuringus koos 28-nädalase jätku-uuringuga võrreldi suukaudselt üks kord ööpäevas manustatavat 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini koos sulfonüüluureaga või ilma selleta tiitritud subkutaanse glargiininsuliini pluss metformiiniga koos sulfonüüluureaga või ilma selleta 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle glükeemiline kontroll oli ebapiisav ( $HbA1c \geq 8,0\%$  ja  $\leq 12,0\%$ ).

24. nädalal oli  $HbA1c$  korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest  $-1,67\%$  5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini kasutamisel sulfonüüluureaga või ilma ( $N = 319$ ), mis oli madalam kui  $-1,54\%$  glargiininsuliini pluss metformiini kasutamisel koos sulfonüüluureaga või ilma ( $N = 312$ ) (erinevus  $-0,13\%$ , 95% CI  $[-0,30, 0,03]$ ).

#### Kehamass

Kombineeritud ravi 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiiniga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav, põhjustas 52. nädalal olulise erinevuse keskmises kehamassis võrreldes glimepiriidiga. Kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega oli  $-3,11$  kg (95% CI  $[-3,65, -2,57]$ ) 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas ning  $0,95$  kg (95% CI  $[0,38, 1,51]$ ) glimepiriidi pluss metformiini rühmas. Keskmise kehamassi erinevus ravirühmade vahel oli 52. nädalal  $-4,06$  kg (95% CI  $[-4,84, -3,28]$   $p < 0,001$ ).

5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini kombinatsioon koos sulfonüüluureaga või ilma selleta põhjustas olulise erinevuse kehamassi muutuses 24. nädalal võrreldes raviga glargiininsuliini pluss metformiiniga koos SU-ga või ilma selleta. Keskmine muutus võrreldes algväärtusega oli  $-1,50$  kg (95% CI  $[-1,89, -1,11]$ ) 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas ning  $2,14$  kg (95% CI  $[1,75, 2,54]$ ) glargiininsuliini pluss metformiini rühmas. Keskmise kehamassi erinevus ravirühmade vahel oli  $-3,64$  kg (95% CI  $[-4,20, -3,09]$   $p < 0,001$ ).

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini kaasuva manustamise uuringus oli kehamassi kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega 24. nädalal (välja arvatud andmed pärast päästeravi)  $-2,05$  kg (95% CI  $[-2,52, -1,58]$ ) 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas ning  $-2,39$  kg (95% CI  $[-2,87, -1,91]$ ) 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, samas kui 5 mg saksagliptiini pluss metformiini rühmas muutust ei esinenud ( $0,00$  kg) (95% CI  $[-0,48, 0,49]$ ).

#### Vererõhk

Uuringus MB102129 ja uuringus CV181168 põhjustas ravi Qtrilmet'iga muutuse võrreldes algväärtusega süstoolses vererõhus vahemikus  $-1,3 \dots -2,2$  mm Hg ja diastoolses vererõhus vahemikus  $-0,5 \dots -1,2$  mm Hg Qtrilmet'i kerge diureetilise toime tõttu. Mõõdukas vererõhku langetav toime oli aja jooksul püsiv ja 24. nädalal oli ravirühmas sarnasel arvul patsientidel süstoolne vererõhk  $< 130$  mm Hg või diastoolne vererõhk  $< 80$  mm Hg.

Uuringus, mis võrdles saksagliptiini ja dapaglifloosiini kaasuvat ravi glimepiriidiga patsientidel, kelle ravi ainult metformiiniga ei allunud piisavalt kontrollile, oli süstoolse vererõhu langus 52. nädalal 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas (-2,6 mm Hg 95% CI [-4,4, -0,8]) suurem kui glimepiriidi pluss metformiini rühmas (1,0 mm Hg 95% CI [-0,9, 2,9]). Keskmise süstoolse vererõhu erinevus ravirühmade vahel oli -3,6 mm Hg (95% CI [-6,3, -1,0] p = 0,007).

### Kardiovaskulaarne ohutus

Ühendatud ohutusanalüüsis teatati kardiovaskulaarsetest (KV) sündmustest, mida hinnati ja kinnitati olevat KV sündmused, kokku 1,0%-l osalejatest saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, 0,6%-l osalejatest saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 0,9%-l osalejatest dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas.

### *Metformiin*

Prospektiivne randomiseeritud (UKPDS) uuring on kindlaks teinud intensiivse veresuhkru kontrolli pikaajalise kasulikkuse 2. tüüpi diabeedi korral. Pärast ainult dieedi ebaõnnestumist metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide andmete analüüs näitas:

- kõigi diabeediga seotud tüsistuste absoluutse riski märkimisväärset vähenemist metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), p = 0,0023, ning võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), p = 0,0034;
- diabeediga seotud suremuse absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiiniga 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, p = 0,017;
- üldise suremuse absoluutse riski märkimisväärset vähenemist metformiini rühmas (13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, p = 0,011) ning võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, p = 0,021);
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiiniga 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (p = 0,01).

### *Saksagliptiinravi vaskulaarsete lõpptulemuste hindamine suhkurtõvega patsientidel – trombolüüsiga müokardiinfarkti korral (SAVOR) uuring*

SAVOR oli KV lõpptulemuste uuring 16 492 patsiendil HbA1c väärtusega  $\geq 6,5\%$  ja  $< 12\%$  (12 959 kindlakstehtud KV haigusega; 3533 ainult hulgiriskiteguritega), kes randomiseeriti saama saksagliptiini (n = 8280) või platseebot (n = 8212) lisana regionaalsele ravistandardile HbA1c ja KV riskitegurite korral. Uuringupopulatsiooni kuulusid patsiendid vanuses  $\geq 65$  aastat (n = 8561) ja  $\geq 75$  aastat (n = 2330), normaalse neerutalitlusega või kerge neerukahjustusega (n = 13 916), samuti mõõduka (n = 2240) või raske (n = 336) neerukahjustusega.

Esmane ohutuse (mittehälvemuse) ja efektiivsuse (paremuse) tulemusnäitaja oli kombineeritud tulemusnäitaja, mis koosnes ajast ükskõik millise olulise KV kõrvaltoime (MACE) esmakordse esinemiseni: KV surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne isheemiline insult.

Pärast keskmiselt 2-aastast jälgimist saavutas uuring oma esmase ohutuse tulemusnäitaja, näidates, et saksagliptiin ei suurenda kardiovaskulaarset riski 2. tüüpi diabeediga patsientidel võrreldes platseeboga lisamisel olemasolevale foonravile.

Kasulikkust MACE või kõigil põhjustel suremuse jaoks ei täheldatud.

Teise kombineeritud tulemusnäitaja üks komponent, hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu, esines suurema sagedusega saksagliptiini rühmas (3,5%) võrreldes platseeborühmaga (2,8%) ja nominaalne statistiline olulisus eelistas platseebot [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Kliiniliselt olulisi tegureid, mis ennustaksid saksagliptiiniga ravimise suurenenud suhtelist riski, ei õnnestunud kindlalt tuvastada. Osalejaid, kellel esines südamepuudulikkuse tõttu suurem hospitaliseerimise risk, võis sõltumata neile määratud ravist tuvastada südamepuudulikkuse teadaolevate riskitegurite abil, nagu olemasolev südamepuudulikkuse või neerutalitluse häire anamnees. Siiski ei esinenud saksagliptiini saavatel osalejatel, kellel oli esialgu anamneesis

südamepuudulikkus või neerutalitluse häire, võrreldes platseeboga esmase või teiseste kombineeritud tulemusnäitajate või kõigil põhjustel suremuse suurenenud riski.

Teine teisene tulemusnäitaja, kõigil põhjustel suremus, esines sagedusega 5,1% saksagliptiini rühmas ja 4,6% platseebo rühmas. KV surmajuhud olid ravirühmades tasakaalustatud. Esines mitte-KV surmajuhtude arvuline tasakaalustamatus, rohkem surmajuhte esines saksagliptiini (1,8%) kui platseeboga (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00, 1,62); P = 0,051].

### *Dapaglifloosin*

Kliinilises programmis viidi läbi kardiovaskulaarsete sündmuste metaanalüüs. Kliinilises programmis oli 34,4%-l osalejatest esialgu kardiovaskulaarse haiguse (välja arvatud hüpertensiooni) anamnees ja 67,9%-l osalejatest oli hüpertensioon. Riskisuhe võrreldes dapaglifloosini võrdlusravimiga oli 0,79 (95% CI: 0,58, 1,07), mis näitas, et selles analüüsis ei olnud dapaglifloosin 2. tüüpi diabeediga patsientidel seotud kardiovaskulaarse riski suurenemisega. Kardiovaskulaarseid surmajuhte, müokardiinfarkti ja insulti täheldati riskisuhtega 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Qtrilmet'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bioekvivalentsus on kinnitatud Qtrilmet'i tablettide ja individuaalsete komponentide (toimeainet modifitseeritult vabastav metformiin, saksagliptiin ja dapaglifloosin) vahel tervetele isikutele manustamisel täis kõhuga.

### Imendumine

*Metformiin:* pärast metformiini toimeainet prolongeeritult vabastava tableti suukaudse üksikannuse manustamist on  $C_{max}$ -i saavutamise mediaanaeg 7 tundi ja vahemik 4...8 tundi. Metformiini imendumise ulatus (mõõdetuna AUC-ga) metformiini toimeainet prolongeeritult vabastavast tabletist suurenes ligikaudu 50% manustamisel koos toiduga. Toidul puudus toime metformiini  $C_{max}$ -ile ja  $T_{max}$ -ile.

*Saksagliptiin:* saksagliptiin imendus pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga kiiresti, saksagliptiini ning selle peamise metaboliidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saavutati vastavalt 2 ja 4 tunniga ( $T_{max}$ ). Saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi  $C_{max}$ -i ja AUC väärtused suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annuse suurendamisega ning seda proportsionaalsust annusega täheldati annuste juures kuni 400 mg. Pärast saksagliptiini 5 mg suukaudse üksikannuse manustamist tervetele osalejatele olid saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi keskmised plasma AUC väärtused vastavalt 78 ng h/ml ja 214 ng h/ml. Vastavad plasma  $C_{max}$ -i väärtused olid vastavalt 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Saksagliptiini  $C_{max}$ -i ja AUC isikutevaheline varieeruvuskoeffitsient oli alla 12%.

*Dapaglifloosin:* dapaglifloosin imendus pärast suukaudset manustamist kiiresti ja hästi. Maksimaalsed dapaglifloosini plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saavutati tavaliselt 2 tunni jooksul pärast manustamist tühja kõhuga. Dapaglifloosini  $C_{max}$ -i ja AUC geomeetrilisel keskmised väärtused tasakaalutingimustes pärast 10 mg dapaglifloosini annuste manustamist üks kord ööpäevas olid vastavalt 158 ng/ml ja 628 ng h/ml. Dapaglifloosini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 10 mg annuse manustamist on 78%. Toidul on tervete isikute puhul suhteliselt tagasihoidlik mõju dapaglifloosini farmakokineetikale. Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga vähendas dapaglifloosini  $C_{max}$ -i kuni 50% ja pikendas  $T_{max}$ -i ligikaudu 1 tunni võrra, kuid ei muutnud AUC-d võrreldes tühja kõhuga. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

### Jaotumine

*Metformiin:* seundumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja see saabub umbes samal ajal. Vere punalibled on tõenäoliselt teiseks jaotumisruumiks. Keskmine  $V_d$  oli vahemikus 63...276 l.

*Saksagliptiin:* saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi *in vitro* seundumine valkudega inimese seerumis on ebaoluline. Seega ei oodata, et vere valgusisalduse muutused erinevate haigusseisundite korral (nt neeru- või maksakahjustus) muudaksid saksagliptiini dispositsiooni. Saksagliptiini jaotusruumala oli 205 l.

*Dapaglifloosin:* dapaglifloosin on ligikaudu 91% ulatuses valkudega seondunud. Valkudega seundumist ei mõjutanud erinevad haigusseisundid (nt neeru- või maksakahjustus). Dapaglifloosini keskmine jaotusruumala tasakaalutingimustes oli 118 l.

### Biotransformatsioon

*Metformiin:* metformiin eritub uriiniga muutumatul kujul. Inimestel ei ole metaboliite tuvastatud.

*Saksagliptiin:* saksagliptiini biotransformatsiooni vahendatakse peamiselt tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) poolt. Saksagliptiini peamine aktiivne metaboliit 5-OH-saksagliptiin on samuti selektiivne, pöörduv, konkureeriv DPP-4 inhibiitor, mille tugevus on saksagliptiinist poole väiksem.

*In vitro* uuringutes ei inhibeerinud saksagliptiin ja selle peamised metaboliidid CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6, 2C9 või 3A4.

*Dapaglifloosin:* dapaglifloosin metaboliseeritakse ulatuslikult, andes tulemuseks peamiselt dapaglifloosin-3-O-glükuroniidi, mis on mitteaktiivne metaboliit. Dapaglifloosin-3-O-glükuroniid ega teised metaboliidid ei avalda veresuhkruisaldust vähendavat toimet. Dapaglifloosin-3-O-glükuroniidi tekkimist vahendab UGT1A9, mis on maksas ja neerudes leiduv ensüüm, ning CYP vahendatud metabolism oli inimestel väheoluline ainevahetuse rada.

*In vitro* uuringutes ei inhibeerinud dapaglifloosin tsütokroom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega indutseerinud CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Seetõttu ei oodata, et dapaglifloosin muudaks koosmanustatud ravimite, mida need ensüümid metaboliseerivad, metaboolset kliirensit.

### Eritumine

*Metformiin:* metformiini renaalne kliirens on  $> 400$  ml/min, mis näitab, et metformiin eritatakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamise järel on eritumise näiv terminaalne poolväärtusaeg umbes 6,5 tundi.

*Saksagliptiin:* saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi plasma keskmise terminaalse poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) väärtused on vastavalt 2,5 tundi ja 3,1 tundi ning plasma DPP-4 inhibeerimise keskmine  $t_{1/2}$  väärtus oli 26,9 tundi. Saksagliptiin eritub nii neerude kui ka maksa kaudu. Pärast  $^{14}\text{C}$ -saksagliptiini 50 mg annuse manustamist eritus 24%, 36% ja 75% annusest uriiniga vastavalt saksagliptiini, selle aktiivse metaboliidi ning koguradioaktiivsuseks. Saksagliptiini keskmine renaalne kliirens ( $\sim 230$  ml/min) oli suurem kui keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus ( $\sim 120$  ml/min), mis viitab teatud aktiivsele renaalsete eritumisele.

*Dapaglifloosin:* dapaglifloosini keskmine plasma terminaalne poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) oli tervetel isikutel 12,9 tundi pärast dapaglifloosini 10 mg suukaudset üksikannust. Intravenoosselt manustatud dapaglifloosini keskmine üldine süsteemne kliirens oli 207 ml/min. Dapaglifloosin ja seotud metaboliidid eritatakse peamiselt uriiniga ning vähem kui 2% muutumatu dapaglifloosinina.

### Lineaarsus

*Metformiin:* toimeainet prolungeeritult vabastaval metformiinil on tasakaalutingimustes AUC ja  $C_{\max}$  vähem kui proportsionaalsed annusega vahemikus 500...2000 mg üks kord ööpäevas manustatuna.

*Saksagliptiin:* saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi  $C_{\max}$ -i ja AUC väärtused suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annusega. Saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi märgatavat kuhjumist ei täheldatud korduval üks kord ööpäevas annustamisel ükskõik millisel annuse tasemel. Saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi kliirensis ei täheldatud sõltuvust annusest ega ajast saksagliptiini 2,5...400 mg annuste üks kord ööpäevas manustamisel 14 päeva jooksul.

*Dapaglifloosin:* dapaglifloosiini ekspositsioon suurenes proportsionaalselt dapaglifloosiini annuse suurendamisega vahemikus 0,1...500 mg ja selle farmakokineetika ei muutunud ajaga korduval igapäevasel manustamisel kuni 24 nädala jooksul.

## Patsientide erirühmad

### Neerukahjustus

*Metformiin:* mõõduka neerupuudulikkusega inimeste kohta on andmeid vähe ja metformiini süsteemset ekspositsiooni ei saa selles alarühmas usaldusväärselt prognoosida võrreldes normaalse neerutalitlusega isikutega. Halvenenud neerutalitlusega patsientidel on metformiini plasma ja vere poolväärtusaeg pikenenud ning renaalne kliirens vähenenud, mis viib metformiinisalduse suurenemisele plasmas (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

*Saksagliptiin:* pärast saksagliptiini üksikannuse manustamist kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (või ESRD-ga) patsientidele, kes olid klassifitseeritud kreatiini kliirensi alusel, olid saksagliptiini keskmised AUC väärtused vastavalt 1,2 ning kuni 2,1 ja 4,5 korda suuremad kui AUC väärtused normaalse neerutalitlusega isikutel. 5-OH-saksagliptiini AUC väärtused olid samuti suurenenud. Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi  $C_{\max}$ -i.

*Dapaglifloosin:* tasakaalutingimustes (20 mg dapaglifloosiini üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) oli 2. tüüpi diabeedi ja kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (määratud joheksooli plasmakliirensi abil) osalejatel dapaglifloosiini süsteemne ekspositsioon vastavalt 32%, 60% ning 87% suurem kui 2. tüüpi diabeedi ja normaalse neerutalitlusega osalejatel. Tasakaalutingimustes sõltus glükoosi eritumine uriiniga 24 tunni jooksul tugevalt neerutalitlusest ning 2. tüüpi diabeedi ja normaalse neerutalitlusega või kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega osalejatel eritus vastavalt 85, 52, 18 ja 11 g glükoosi. Hemodialüüsi mõju dapaglifloosiini ekspositsioonile ei ole teada.

### Maksakahjustus

*Metformiinvesinikkloriid:* maksakahjustusega patsientidel ei ole metformiini farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

*Saksagliptiin:* kerge (Child-Pugh' klass A), mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega isikutel oli saksagliptiini ekspositsioon vastavalt 1,1, 1,4 ja 1,8 korda suurem ning BMS-510849 (saksagliptiini metaboliit) ekspositsioon oli vastavalt 22%, 7% ja 33% väiksem kui tervetel isikutel täheldatu.

*Dapaglifloosin:* kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klassid A ja B) osalejatel olid dapaglifloosiini  $C_{\max}$  ja AUC vastavalt kuni 12% ning 36% suuremad võrreldes tervete sobitatud kontrollisikutega. Neid erinevusi ei peetud kliiniliselt olulisteks. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) osalejatel olid dapaglifloosiini  $C_{\max}$  ja AUC vastavalt kuni 40% ning 67% suuremad võrreldes tervete sobitatud kontrollisikutega.

### Eakad patsiendid

*Metformiinvesinikkloriid:* metformiini kontrollitud farmakokineetiliste uuringute piiratud andmed eakatel patsientidel viitavad, et metformiini üldine plasmakliirens on vähenenud, poolväärtusaeg pikenenud ja  $C_{max}$  suurenenud võrreldes tervete noorte inimestega. Nendest andmetest ilmneb, et metformiini farmakokineetika muutus vananedes tuleneb peamiselt neerutalitluse muutusest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

*Saksagliptiin:* eakatel patsientidel (vanuses 65...80 aastat) oli ligikaudu 60% suurem saksagliptiini AUC kui noortel patsientidel (vanuses 18...40 aastat). Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

*Dapaglifloosin:* kuni 70-aastastel inimestel puudub kliiniliselt oluline ekspositsiooni suurenemine ainult vanuse tõttu. Siiski võib oodata suurenenud ekspositsiooni vanusega halvenenud neerutalitluse tõttu. Puuduvad piisavad andmed järeltuste tegemiseks ekspositsiooni kohta > 70-aastastel patsientidel.

### Sugu

*Metformiinvesinikkloriid:* metformiini farmakokineetilised parameetrid ei erinenud märkimisväärselt tervete kontrollide ja 2. tüüpi diabeediga osalejate vahel analüüsitud soo alusel (19 meest, 16 naist). Samamoodi oli 2. tüüpi diabeediga patsientidel kontrollitud kliinilistes uuringutes metformiini hüperglükeemiavastane toime meestel ja naistel võrreldav.

*Saksagliptiin:* naistel esinesid ligikaudu 25% suuremad saksagliptiini ekspositsiooni väärtused. Saksagliptiini farmakokineetika ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi meeste ja naiste vahel.

*Dapaglifloosin:* dapaglifloosini keskmine  $AUC_{ss}$  oli naistel hinnanguliselt 22% suurem kui meestel.

### Rass

*Metformiinvesinikkloriid:* metformiini farmakokineetiliste parameetrite uuringuid ei ole rassi alusel läbi viidud.

*Saksagliptiin:* rassi ei tuvastatud statistiliselt olulise ühismuutujana saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi näiva kliirensi jaoks.

*Dapaglifloosin:* valge, musta või aasia rassi vahel ei esinenud süsteemse ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi.

### Kehamass

*Saksagliptiin:* kehamassil oli väike ja mittekliiniliselt oluline mõju saksagliptiini ekspositsioonile. Naistel esinesid ligikaudu 25% suuremad saksagliptiini süsteemse ekspositsiooni väärtused, seda erinevust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

*Dapaglifloosin:* leiti, et dapaglifloosini ekspositsioon väheneb kehamassi suurenedes. Seetõttu võib väikese kehamassiga patsientidel esineda veidi suurenenud ekspositsioon ja suure kehamassiga patsientidel veidi vähenenud ekspositsioon. Siiski ei peetud ekspositsiooni erinevusi kliiniliselt olulisteks.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Metformiini, saksagliptiini või dapaglifloosini farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

*Saksagliptiin:* saksagliptiin põhjustas jaava makaakidel pöörduvaid nahakahjustusi (koorikud, haavandid ja nekroos) jäsemel (saba, sõrmed, skrootum ja/või nina). Lesioonide täheldatava toimetata tase (*no observed effect level*, NOEL) on saksagliptiini ja selle aktiivse metaboliidi puhul vastavalt ühe- ja kahekordne inimestel soovitatava ravimi annuse (*recommended human dose*, RHD) 5 mg

ööpäevas korral esinevale ekspositsioonile. Nahakahjustuste kliiniline asjakohasus ei ole teada ja nahakahjustusi ei ole inimestel täheldatud.

Kõigil kontrollitud liikidel on kokkupuute juures alates 7-kordsest RHD-st teatatud immuunsusega seotud leidudest minimaalne mitteprogresseeruv lümfoidne hüperplaasia põrnas, lümfisõlmedes ja luuüdis ilma negatiivsete tagajärgedeta.

Saksagliptiin põhjustas gastrointestinaalset toksilisust koertel, sealhulgas verist/limast väljaheidet ja enteropaatiat suuremate annustega, mille NOEL oli vastavalt 4 ja 2 korda suurem inimekspositsioonist saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi puhul. Mõju järglaste kehamassile ei täheldatud kuni 92. ja 120. postnataalse päevani vastavalt emas- ja isasloomadel.

Mittekliinilisi uuringuid metformiini/saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

### Reproduktiivne ja arengutoksilisus

*Metformiin:* loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule.

*Saksagliptiin:* saksagliptiin suurtes annustes mõjutab isaste ja emaste rottide fertiilsust, põhjustades nähtavaid toksilisuse nähte. Rottidel või küülikutel ei olnud saksagliptiin teratogeenne üheski hinnatud annuses. Suurtes annustes vähendas saksagliptiin rottidel loote vaagna luustumist (arengupeatust) ja loote kehamassi (emaslooma toksilisuse olemasolul), mille NOEL oli 303 ja 30 korda suurem inimekspositsioonist vastavalt saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi puhul RHD juures. Küülikutel olid saksagliptiini toimed piiratud ainult väiksemate skeleti variatsioonidega, mida täheldati emasloomale toksiliste annuste puhul (NOEL 158 ja 224 korda suurem inimekspositsioonist vastavalt saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi jaoks RHD juures). Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas saksagliptiin järglaste kehamassi vähenemist emasloomale toksiliste annuste korral, mille puhul NOEL oli 488 ja 45 korda suurem inimekspositsioonist vastavalt saksagliptiini ning selle peamise metaboliidi jaoks RHD juures. Mõju järglaste kehamassile ei täheldatud kuni 92. ja 120. postnataalse päevani vastavalt emas- ja isasloomadel.

*Dapaglifloosiin:* dapaglifloosiini otsene manustamine noortele rottidele ja kaudne ekspositsioon hilistiinuse (vastab raseduse teisele ja kolmandale trimestrile inimese neeru arengu alusel) ja laktatsiooni ajal on seotud järglastel neeruvaagna ning tubulaarsete dilatatsioonide esinemissageduse ja/või raskusastme suurenemisega.

Noorloomade uuringus, kus dapaglifloosiini manustati otseselt noortele rottidele 21. postnataalsest päevast kuni 90. postnataalse päevani, teatati neeruvaagna ja tubulaarsetest dilatatsioonidest (koos annusega seotud neerumassi suurenemisega ja makroskoopilise neerude suurenemisega) kõigil annuste tasemetel; ekspositsioonid väikseima katsetatud annuse juures olid  $\geq 15$  korda suuremad maksimaalsest soovitatavast annusest inimestel. Noorloomadel täheldatud neeruvaagna ja tubulaarsed dilatatsioonid ei olnud täielikult pöörduvad ligikaudu 1-kuulise taastumisperioodi jooksul.

Dapaglifloosiini manustati emastele rottidele 6. gestatsiooni päevast kuni 21. postnataalse päevani ning järglased puutusid ravimiga kokku kaudselt *in utero* ja laktatsiooni kaudu. Neeruvaagna dilatatsiooni suurenenud esinemissagedust või raskusastet täheldati ravitud emasloomade täiskasvanud järglastel, kuigi ainult suurima katsetatud annuse juures (emaslooma ja järglaste ekspositsioonid olid vastavalt 1415 ja 137 korda suuremad inimese väärtustest maksimaalse soovitatava inimannuse [*maximum recommended human dose*, MRHD] juures). Täiendav arengutoksilisus oli piiratud järglaste kehamassi annusega seotud vähenemisega ja seda täheldati ainult annuste  $\geq 15$  mg/kg ööpäevas juures (järglaste ekspositsioonid  $\geq 29$  korda suuremad inimeste väärtustest MRHD juures). Toksilisus emasloomale oli väljendunud ainult suurima katsetatud annuse juures ning piiratud kehamassi ja toidutarbimise mõõduva vähenemisega. Arengutoksilisuse NOAEL on seotud emaslooma süsteemse ekspositsiooniga, mis on 19 korda suurem inimväärtustest MRHD juures.

Embrüofetaalse arengu täiendavates uuringutes küülikutel ei põhjustanud dapaglifloosin emaslooma ega arengutoksilisust ühegi katsetatud annuse juures; suurim katsetatud annus vastas süsteemsele ekspositsioonile, mis oli 1191 korda suurem kui MRHD puhul. Rottidel ei olnud dapaglifloosin embrüoletaalne ega teratogeenne ekspositsioonide juures, mis kuni 1441 korda ületasid inimväärtusi MRHD juures.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti tuum

Naatriumkarmelloos (E466)  
Krospovidoon (E1202)  
Hüpromelloos (E464)  
Laktoos  
Magneesiumstearaat (E470b)  
Tselluloos, mikrokristalliline (E460i)  
Dentaalne ränidioksiid (E551)

#### Polümeerikate

*Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid*

Makrogool (E1521)  
Polü(vinüülalkohol) (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid*

Makrogool (E1521)  
Polü(vinüülalkohol) (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Must raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

*PVC/PCTFE/alu blister:*  
Kõlblikkusaeg: 2 aastat

*PA/alu/PVC/alu blister:*  
Kõlblikkusaeg: 30 kuud

### 6.4 Säilitamise eritingimused

*PVC/PCTFE/alu blister:*  
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

*PA/alu/PVC/alu blister:*

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

*PVC/PCTFE/alu blister*

Pakendi suurused: 14, 28, 56 ja 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti kalenderblistrites.

Pakendi suurused: 14, 28, 56, 60 ja 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti blistrites.

*PA/alu/PVC/alu blister*

Pakendi suurused: 14, 28, 56, 60 and 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks <ja käsitlemiseks>**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

*PVC/PCTFE/alu blister*

EMEA/H/C/004910/001 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/002 28 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/003 56 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/004 60 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/005 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/006 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kalenderblister)

EMEA/H/C/004910/007 28 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kalenderblister)

EMEA/H/C/004910/008 56 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kalenderblister)

EMEA/H/C/004910/009 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kalenderblister)

*PA/al/PVC/alu blister*

EMEA/H/C/004910/010 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/011 28 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/012 56 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/013 60 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/014 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

*PVC/PCTFE/alu blister*

EMEA/H/C/004910/015 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/016 28 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/017 56 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/018 60 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/019 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

EMEA/H/C/004910/020 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kalenderblister)

EMEA/H/C/004910/021 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EMEA/H/C/004910/022 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EMEA/H/C/004910/023 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)

*PA/al/PVC/alu blister*

EMEA/H/C/004910/024 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EMEA/H/C/004910/025 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EMEA/H/C/004910/026 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EMEA/H/C/004910/027 60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EMEA/H/C/004910/028 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid  
*metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, saksagliptiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 2,5 mg saksagliptiinile ja dapaglifloosinpropanoandioolmonohüdraati koguses, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett

14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

*PVC/PCTFE/alu blister:*  
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

*PVC/PCTFE/alu blister:*

EU/0/00/000/001 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/002 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/003 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/004 60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/005 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/006 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EU/0/00/000/007 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EU/0/00/000/008 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EU/0/00/000/009 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)

*PA/al/PVC/alu blister:*

EU/0/00/000/010 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/011 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/012 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/013 60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/014 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VALJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletid  
*metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
KALENDERBLISTER**

**6. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletid  
*metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum*

**7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. PARTII NUMBER**

Lot

**10. MUU**

Esmasp. Teisip. Kolmap. Neljap. Reede Laup. Pühap.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****19. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid  
*metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum*

**20. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, saksagliptiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 2,5 mg saksagliptiinile ja dapaglifloosinpropanoandioolmonohüdraati koguses, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile.

**21. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

**22. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett

14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

**23. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**24. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**25. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****26. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**27. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

*PVC/PCTFE/alu blister:*  
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**28. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**29. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**30. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

*PVC/PCTFE/alu blister:*

EU/0/00/000/015 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/016 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/017 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/018 60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/019 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/020 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EU/0/00/000/021 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EU/0/00/000/022 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)  
EU/0/00/000/023 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti (kalenderblister)

*PA/al/PVC/alu blister:*

EU/0/00/000/024 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/025 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/026 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/027 60 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti  
EU/0/00/000/028 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

**31. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>**

Lot

**32. RAVIMI VALJASTAMISTINGIMUSED**

**33. KASUTUSJUHEND**

**34. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Qtrilmet 1000 mg/2.5 mg/5 mg

**35. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**36. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletid  
*metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
KALENDERBLISTER**

**11. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletid  
*metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum*

**12. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**13. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**14. PARTII NUMBER**

Lot

**15. MUU**

Esmasp. Teisip. Kolmap. Neljap. Reede Laup. Pühap.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid**  
**Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid**  
metformiinvesinikkloriid, saksagliptiin, dapaglifloosin  
(*metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum*)

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Qtrilmet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Qtrilmet'i kasutamist
3. Kuidas Qtrilmet'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Qtrilmet'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Qtrilmet ja milleks seda kasutatakse

Qtrilmet sisaldab toimeaineid: metformiin, saksagliptiin ja dapaglifloosin. Kõik kuuluvad diabeedi puhul kasutatavate suukaudsete ravimite gruppi. Neid ravimeid võetakse suhkurtõve korral suu kaudu ja need kõik toimivad haiguse ravimiseks erineval moel.

Seda ravimit kasutatakse suhkurtõve tüüpi korral, mida nimetatakse 2. tüüpi suhkurtõveks. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, ei tooda teie pankreas piisavalt insuliini või ei suuda keha toodetavat insuliini õigel viisil kasutada. See põhjustab olulist suhkrut (glükoosi) kuhjumist teie veres. Qtrilmet'is sisalduvad kolm ravimit vähendavad suhkrut hulka veres, viies selle rakkudesse või eemaldades kehast uriini kaudu.

Qtrilmet'i kasutatakse ainult täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad). Seda kasutatakse juhul, kui teised suukaudsed suhkurtõve ravimid koos dieedi ja füüsilise treeninguga ei hoia suhkurtõbe piisavalt hästi kontrolli all. Seda võetakse ainsa ravimina või koos teist tüüpi suhkurtõve ravimiga nimega sulfonüüluurea.

#### 2. Mida on vaja teada enne Qtrilmet'i kasutamist

##### Qtrilmet'i ei tohi võtta

- kui olete metformiini, saksagliptiini, dapaglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone mõne teise veresuhkru kontrolliks kasutatava ravimiga:
  - o „gliptiinid“ (või DPP-4 inhibiitorid)- nagu alogliptiin, linagliptiin ja sitagliptiin või
  - o „glifloosiinid“ (või SGLT2 inhibiitorid)- nagu kanagliptiin ja empaglifloosin;
- kui teil esineb kontrollimatu suhkurtõbi ning:
  - o raske hüperglükeemia (väga kõrge veresuhkrusisaldus);
  - o iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kaalulangus;
  - o laktatsidoos (vt allpool „laktatsidoosi risk“);

- ketoatsidoos, kus „ketokehadeks“ nimetatavate ainete hulk veres on tõusnud, mis võib põhjustada diabeetilist prekoomat. Sümptomitena esineb kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus, või hingeõhus esineb ebaharilik puuviljalõhn;
- kui teil on varem esinenud diabeetilist koomat;
- kui teil esineb neerufunktsiooni raske kahjustus;
- kui te põete raskekujulist nakkushaigust;
- kui te olete kaotanud oma kehast palju vedelikku (dehüdratatsioon), mis on põhjustatud kauakestvast või raskest kõhulahtisusest, või kui te olete oksendanud mitu korda järjest (vt allpool „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teil on hiljuti olnud südameinfarkt või teil esineb südamepuudulikkus või tõsised probleemid vereringega või hingamisraskused;
- kui teil esineb probleeme maksaga;
- kui te tarbite alkoholi suurtes kogustes, kas iga päev või ainult aeg-ajalt (palun vt lõik „Qtrilmet koos alkoholiga“).

Ärge võtke Qtrilmet'i, kui mõni eespool loetletud punktidest käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, rääkige enne Qtrilmet'i võtmist oma arstiga, apteekriga või meditsiiniõega.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

### Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui enne Qtrilmet'i võtmist ja ravi ajal:

- esineb teil oksendamine, kõhuvalu, lihaskrambid, üldine halb enesetunne ja tugev väsimus, hingamisraskused, kehatemperatuuri langus või aeglane pulss. Need võivad olla väga harva esineva, kuid väga tõsise **laktatsidoosiks** nimetatava kõrvaltoime sümptomid, mis võivad tekkida Qtrilmet'i kasutamisel, eriti kui teie neerud ei tööta korralikult. Laktatsidoosi oht suureneb ka kontrollimatu suhkurtõve, tõsiste infektsioonide, pikaajalise paastumise või alkoholi tarvitamise, veetustumise (vt lisateavet allpool), maksaprobleemide ja terviseprobleemide korral, mille korral mingis kehaosas on hapnikuvarustus vähenenud (nt äge raskekujuline südamehaigus). **Lõpetage Qtrilmet'i võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kui teil tekivad laktatsidoosi sümptomid, kuna see seisund on meditsiiniline kriisiolukord, mis võib põhjustada koomat;**
- kui teie kehakaal on kiiresti langenud, esineb iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, tugev janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus lõhn hingeõhus, magus või metalli maitse suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil. Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla veel ühe haruldase, kuid väga tõsise ja vahel eluohtliku seisundi – **diabeetilise ketoatsidoosi** – tunnusteks. Selles seisundis on ketokehade hulk teie uriinis või veres suurenenud ja see on nähtav analüüsides. Diabeetilise ketoatsidoosi risk võib suureneda pikema paastumisel, alkoholi liigkasutamisel, veetustumisel, insuliini annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu. **Lõpetage Qtrilmet'i võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kui teil tekivad diabeetilise ketoatsidoosi sümptomid, kuna see seisund on meditsiiniline kriisiolukord;**
- kui te kaotate palju kehavedelikke, nt tugeva oksendamise, kõhulahtisuse, palaviku, iivelduse, suurenenud higistamise korral kuuma ilmaga või kui te ei ole võimeline sööma või jooma. **Lõpetage Qtrilmet'i võtmine lühikeseks ajaks, kui teil on seisund, mis viib veetustumiseni ja rääkige oma arstiga, mida teha ja millal hakata Qtrilmet'i uuesti võtma;**
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. Qtrilmet'i ei kasutata selle seisundi raviks;
- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus;
- kui teil on vähenenud neerufunktsioon või esineb probleeme maksaga;
- kui teie organismi võime võidelda infektsioonidega (immuunsus) on vähenenud, nt sellise haiguse nagu AIDS korral või ravimite tõttu, mida võtate pärast elundi siirdamist;
- kui teil on kunagi olnud tõsine ülitundlikkus (allergiline reaktsioon) või teie arstid on öelnud, et teil võis see olla;
- kui teil on või on olnud tõsine südamehaigus;
- kui teil on riskitegurid südamepuudulikkuse tekkimiseks, nagu probleemid neerudega. Teie arst annab teile nõu südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite korral. Sümptomite hulka kuuluvad

- hingeldamine, kiire kaalutõus ja pahklude või jalgade tursed. Pöörake neile sümptomitele tähelepanu ja helistage kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui mõni neist tekib;
- kui teil on või on esinenud madalat vererõhku (hüpotensioon);
  - kui teie veresuhkrisisaldus on väga kõrge, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (liiga suure koguse kehavedeliku kaotust). Organismi veekaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigus 4. Enne ravi algust Qtrilmet'iga teatage oma arstile, kui teil esineb mõni nendest sümptomitest;
  - kui teil esinevad sagedased kuseteede infektsioonid või teil on tõsine kuseteede infektsioon, sealhulgas urosepsis või põelonefriit, mis võib põhjustada palavikku, külmavärinaid, kõrvetustunnet urineerimisel, verd uriinis ja valu seljas või küljes. Helistage kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil esineb mõni neist sümptomitest;
  - kui teil on tugev liigesvalu;
  - kui te võtate pioglitasooni et oma veresuhkru taset langetada, on soovitatav Qtrilmet'i mitte kasutada;
  - kui te võtate järgnevaid ravimeid: glükokortikosteroidid, beeta-2 agonistid, diureetikumid, karbamasepiin, deksametasoon, fenobarbitaal, fenütoiin ja rifampitsiin, kuna need ravimid võivad vähendada Qtrilmet'i toimet (vt Muud ravimid ja Qtrilmet'');
  - kui te olete 75-aastane või vanem;
  - kui vereanalüüsid näitavad, et punaste vereliblede arv veres on liiga kõrge.

Kui mõni eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige enne Qtrilmet'i võtmist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Kirurgilised protseduurid ja operatsioonid**

Kui vajate suuremat kirurgilist protseduuri, ei tohi te protseduuri ajal ja mõnda aega peale seda Qtrilmet'i võtta. Teie arst otsustab, millal ravi Qtrilmet'iga lõpetada ja uuesti alustada.

### **Diabeetilised naha ja jalgade probleemid**

Nahakahjustused, nagu haavandid, on suhkurtõve levinud tüsistus. Lööve võib esineda nii saksagliptiini ja dapaglifloosiini korral (vt lõik 4). Järgige oma arsti või meditsiiniõe nahahooldussoovitusi. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda Qtrilmet'i võtmise lõpetada.

On oluline, et te kontrollite regulaarselt oma jalgu ja hooldate neid nii, nagu teile on soovitanud meditsiinitöötaja.

Kui teil tekivad sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raské või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

### **Neerufunktsioon**

Enne, kui alustate selle ravimi võtmist ja ka sel ajal, kui ravimit võtate, peaksite laskma teha vereanalüüsi, et kontrollida, kui hästi teie neerud töötavad. Teie neerufunktsiooni kontrollitakse vähemalt kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas või kui teil on halvenenud neerufunktsioon.

### **Uriinianalüüs**

Qtrilmet'i toime tõttu on teie uriinianalüüs selle ravimi võtmise ajal suhkru suhtes positiivne.

### **Lapsed ja noorukid**

Qtrilmet'i ei ole soovitatav kasutada alla 18 aastastel lastel ja noorukitel, kuna nende patsientide osas ei ole seda uuritud.

### **Muud ravimid ja Qtrilmet**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti rääkige enne Qtrilmet'i võtmist oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- vererõhku alandavad ravimid, sealhulgas AKE inhibiitorid (nagu enalapriil või ramipriil), angiotensiin II retseptori antagonistid (nagu losartaan või kandesartaan);
- veresuhkrusisaldustalandavad ravimid, nagu insuliin, sulfonüüluuread (nagu glimepiriid) või pioglitason;
- ravimid, mis suurendavad uriini tootmist ja alandavad vererõhku (diureetikumid). Arst võib paluda teil lõpetada Qtrilmet'i võtmine. Liiga suure hulga vedeliku kaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigus 4;
- ravimid, mis muudavad metformiini sisaldust teie veres, eriti kui teil on vähenenud neerufunktsioon (verapamiil, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetanib, isavukonasool, krisotiniib, olapariib);
- kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmiseid toimeaineid:
  - o beeta-2 agonistid – kasutatakse astma raviks;
  - o karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – ravimid krampihoogude või teatud tüüpi pikaajalise valu ennetamiseks;
  - o tsimetidiin – kasutatakse maoprobleemide raviks;
  - o kortikosteroidid nagu deksametasoon – kasutatakse põletiku raviks selliste haiguste korral nagu astma ja artriit;
  - o diltiaseem – kasutatakse stenokardia (valu rinnus) raviks ja vererõhu alandamiseks;
  - o ketokonasooli tabletid – kasutatakse Cushingi sündroomi raviks (kui keha toodab liiga palju kortisooli);
  - o rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse selliste infektsioonide nagu tuberkuloos raviks;
  - o mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d), näiteks ibuprofeen ja tselekoksiib (COX-2 inhibiitor) – kasutatakse valu ja põletiku raviks.

Kui mõni eespool loetletust kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), rääkige enne Qtrilmet'i võtmist oma arstiga.

### **Qtrilmet koos alkoholiga**

Vältige Qtrilmet'i võtmise ajal alkoholi liigtarbimist, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” ja „Qtrilmet'i ei tohi võtta, kui”).

### **Rasedus ja imetamine**

Qtrilmet'i ei soovitata raseduse ajal kasutada ja arst palub teil selle ravimi võtmise lõpetada, kui jääte rasedaks või plaanite last saada. Rääkige oma arstiga parima veresuhkru reguleerimise viisi suhtes raseduse ajal.

Te ei tohiks kasutada Qtrilmet'i, kui toidate last rinnaga või plaanite last rinnaga toita. Metformiin imendub väikestes kogustes rinnapiima. Pole teada, kas saksagliptiin ja dapaglifloosin imenduvad rinnapiima. Rääkige oma arstile enne ravi alustamist selle ravimiga, kui te soovite oma last imetada või kui te imetate.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Qtrilmet ei mõjuta eeldatavasti teie võimet juhtida autot ega käsitseda tööriistu või masinaid. Kui siiski tunnete peapööritust Qtrilmet'i kasutamisel, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid. Samuti võib olla ohtlik juhtida autot või töötada masinatega, kui teie veresuhkru tase langeb liiga madalale (hüpoglükeemia), mis võib põhjustada värisemist, higistamist, kiireid südamelööke, nägemise muutust, peavalu ja segasust.

### **Qtrilmet sisaldab laktoosi**

Qtrilmet sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui teie arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis võtke enne ravimi võtmist ühendust oma arstiga.

### **Naatriumi sisaldus**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

### **3. Kuidas Qtrilmet'i kasutada**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui palju ravimit võtta**

Arst määrab teile sobiva annuse Qtrilmet'i sõltuvalt teie veresuhkrusisaldusest ja suhkurtõvevastastest ravimitest, mida te varem kasutasite. Soovitav anus on 2 tabletti üks kord ööpäevas.

Qtrilmet'i maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 2000 mg metformiini, 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini.

#### **Üleminek Qtrilmet'ile**

Kui te juba võtate metformiini, saksagliptiini ja dapaglifloosiini eraldi tablettidena või saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsiooni koos metformiiniga, võib arst paluda teil sellele ravimile üle minna, sest nii peate võtma vaid ühe tableti. Üleannustamise vältimiseks ärge jätkake eelnimetatud ravimite eraldi tablettide ja Qtrilmet'i samaaegset manustamist.

#### **Ravimi võtmine**

- Neelake tabletid tervelt alla koos poole klaasi veega.
- Võtke tablette söögi ajal. See on vajalik kõrvaltoimete tekkimise riski vähendamiseks.
- Võtke tablette igal päeval samal ajal.

Võite väljaheites näha tabletikesti. See on normaalne – just see jääb tabletist järele, kui kogu ravim on vabastatud.

Arst võib teile veresuhkrusisalduse alandamiseks välja kirjutada teisi ravimeid. Võtke teisi ravimeid nii, nagu arst on teile rääkinud. See aitab teie tervise jaoks parimat tulemust saada.

#### **Dieet ja füüsiline treening**

Suhkurtõve kontrolli all hoidmiseks peate järgima arsti nõuandeid dieedi ja füüsilise treeningu kohta, isegi kui seda ravimit kasutate. Kui järgite suhkurtõve jaoks mõeldud kehakaalu langetamise dieeti, jätkake seda kindlasti ka Qtrilmet'i võtmise ajal.

#### **Kui te võtate rohkem Qtrilmet tablette kui ette nähtud**

Kui te võtate rohkem Qtrilmet tablette kui ette nähtud, rääkige oma arstiga või minge kohe haiglasse. Võtke kaasa ravimi pakend. Suur üleannus võib viia laktatsidoosini (vt lõigud 2 ja 4).

#### **Kui te unustate Qtrilmet'i võtta**

Mida teha, kui te unustate Qtrilmet'i õigeaegselt võtta.

- Kui teie järgmise annuseni on jäänud vähem kui 12 tundi, siis võtke Qtrilmet'i annus niipea, kui see teile meenub. Seejärel võtke oma järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuseni on jäänud rohkem kui 12 tundi, siis jätke ununenud annus võtmata. Seejärel võtke oma järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Qtrilmet'i võtmise**

Ärge lõpetage Qtrilmet'i võtmist eelnevalt arstiga konsulteerimata. Ilma selle ravimita võib teie veresuhkrusisaldus tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Mõned sümptomid vajavad kohest arstiabi:**

**Lõpetage Qtrilmet'i võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest:**

- **Tõsine allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)**, mis on harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)  
Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid:
  - o lööve,
  - o kõrgemad punased laigud nahal (nõgestõbi),
  - o näo, huulte, keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi.Teie arst võib määrata ravimi allergilise reaktsiooni ravimiseks ja muuta teie suhkurtõve ravimit.
  
- **Laktatsidoos**, mis on väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)  
Qtrilmet võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga rasket kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks.  
Laktatsidoosi sümptomiteks on:
  - o oksendamine,
  - o kõhuvalu (ülakõhuvalu),
  - o lihaskrambid,
  - o üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega,
  - o hingamisraskused,
  - o keha temperatuuri langus ja aeglasem südametegevus.Kui see juhtub, siis **lõpetage Qtrilmet'i võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haiglaga**, kuna laktatsidoos võib põhjustada koomat.
  
- **Pankreatiit**, mis esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)  
Pankreatiidi sümptomid:
  - o tugev ja püsiv valu kõhus (mao piirkonnas), mis võib ulatuda selga
  - o iiveldus ja oksendamine.
  
- **Dehüdratsioon (liigne vedeliku kadu kehast)**, mis esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)  
Dehüdratsiooni sümptomid:
  - o väga kuiv või kleepuv suu, väga suur janu,
  - o unisuse või väsimuse tunne,
  - o vähene või puudulik vedeliku eritus (uriin),
  - o kiire südametegevus.
  
- **Kuseteede infektsioonid**, mida esineb sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)  
Raske kuseteede infektsiooni tunnuste hulka kuulub:
  - o palavik, külmavärinad,
  - o põletustunne vedeliku väljutamisel (urineerimine),
  - o sagenenud urineerimine, kaasa arvatud tugev vajadus sagedamini urineerida,
  - o haisev või hägune uriin,
  - o valu seljas või küljel.
  
- **Diabeetiline ketoatsidoos**, mis esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)  
Diabeetilise ketoatsidoosi sümptomid (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):
  - o suurenenud „ketokehade“ tase uriini- või vereproovis,
  - o kiire kaalulangus,

- haige tunne või haige olek,
- kõhuvalu,
- ülemäärane janu,
- kiire ja sügav hingamine,
- segadus,
- ebataoline unisus või väsimus,
- hingedu magus lõhn, magus või metalne maitse suus, või teistsugune lõhn uriinil või higil.

See võib ilmuda sõltumata veresuhkruisaldusest. Teie arst võib teie ravi Qtrilmet'iga ajutiselt või jäädavalt lõpetada.

**Lõpetage Qtrilmet'i võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda eespool toodud tõsistest kõrvaltoimetest.**

**Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haiglaga kui teil on mõni järgmistest kõrvaltoimetest:**

- **Nekrotiseeriv lahkliha fastiit** või Fournier' gangreen, suguelundite või suguelundite ja päraku vahelise piirkonna tõsine pehmekoe infektsioon, tekib väga harva (vt lõik 2 „Diabeetilised naha ja jalgade probleemid“).

**Võtke otsekohe ühendust oma arstiga kui teil on mõni järgmistest kõrvaltoimetest:**

- **Madal veresuhkruisaldus (hüpoglükeemia)**, mida esineb väga sageli (võib mõjutada rohkem kui ühte inimest kümnest), kui seda kasutatakse koos teiste hüpoglükeemiat põhjustavate suhkurtõve ravimitega.

Madala veresuhkruisalduse sümptomid on järgmised:

- vappumine, higistamine, tugev ärevus, kiire südameöö,
- näljatunne, peavalu, nägemise muutus,
- meeleolu muutus või segasus.

Arst selgitab teile, kuidas ravida veresuhkruisalduse vähenemist ja mida teha, kui teil tekib mõni ülal märgitud sümptomitest.

**Muud Qtrilmet'i võtmisel esinevad kõrvaltoimed:**

**Väga sage**

- iiveldus, oksendamine
- kõhulahtisus või kõhuvalu
- isutus
- ülemiste hingamisteede infektsioonid:
  - infektsioon rindkere ülaosas või kopsudes,
  - ninakõrvalkoobaste infektsioon, millega kaasneb valu ja täistunne silmade ja põskede taga (sinusiit),
  - nina või neelu põletik (nasofarüngiit) (selle sümptomiteks võib olla ka nohu või kurguvalu).

**Sage**

- suguelundite infektsioonid (seennakkus) peenisel või tupes (sümptomiteks võib olla ärritus, sügelus, ebataoline eritis või lõhn)
- seljavalu
- tavapärasest suurem uriinieritus või sagenenud urineerimisvajadus
- pearinglus
- väsimus
- tugev liigesevalu (artralgia)
- kõhuvalu ja seedehäired (düspepsia)
- oksendamine, maopõletik (gastriit)
- infektsioonist põhjustatud põletikuline kõht või soolestik (gastroenteriit)
- peavalu, lihasvalu (müalagia)

- muutused vereanalüüsides (kolesterooli või vererasva sisalduse muutused, punaliblede arvu suurenemine veres või kreatiini renaalse kliirensi vähenemine)
- lööve
- maitse muutus
- turses käed, pahkluu või jalad (perifeerne turse)

#### **Aeg-ajalt**

- janu
- kõhukinnisus
- öine ärkamine urineerimisvajaduse tõttu
- suukuivus
- kaalulangus
- neerufunktsiooni halvenemine, kreatiini või uurea sisalduse tõus (nähtub vereanalüüsides)
- nahalööve, millega võivad kaasneda punnid, nahaärritus, või sügelus
- raskused erektsiooni saavutamise või säilitmisega (erektsioonihäired)
- seeninfektsioon
- kergekujulised allergilised (ülitundlikkus) reaktsioonid (lööve)
- sügelus suguelundite piirkonnas (genitaalide sügelus või vulvovaginaalne sügelus) või ebamugavustunne urineerimisel

#### **Väga harva**

- vähenenud vitamiini B<sub>12</sub> sisaldus veres
- kõrvalkalded maksafunktsiooni testides, maksapõletik (hepatiit)
- naha punetus (erüteem), sügelus või sügelev lööve (nõgeslööve)

#### **Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)**

- nahavillid (bulloosne pemfigoid).

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Qtrilmet'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

**PVC/PCTFE/alu blister:**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**PA/al/PVC/alu blister:**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Qtrilmet sisaldab**

- Toimeained on metformiin, saksagliptiin ja dapagliflosiin.  
*Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid:*

- Üks tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, saksagliptiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 2,5 mg saksagliptiinile ja dapaglifloosinproopaandioolmonohüdraati koguses, mis vastab 5mg dapaglifloosinile.

*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid:*

- Üks tablett sisaldab 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, saksagliptiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 2,5 mg saksagliptiinile ja dapaglifloosinproopaandioolmonohüdraati koguses, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile.

- Teised koostisosad on:

- tableti tuum: naatriumkarmelloos (E466) (vt lõik 2 'Naatriumisisaldus'); tselluloos, mikrokristalliline (E460i); krosповидоон (E1202); hüpromelloos (E464); laktoos (vt lõik 2 'Qtrilmet sisaldab laktoosi'); magneesiumstearaat (E470b); dentaalne ränidioksiid (E551).

- polümeerikate:

*Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid:*

Makrogool (E1521); polü(vinüülalkohol) (E1203); titaandioksiid (E171); talk (E553b); kollane raudoksiid (E172); punane raudoksiid (E172); must raudoksiid (E172).

*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid:*

Makrogool (E1521); polü(vinüülalkohol) (E1203); titaandioksiid (E171); talk (E553b); kollane raudoksiid (E172); must raudoksiid (E172).

### **Kuidas X välja näeb ja pakendi sisu**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid on beezid kaksikkumerad, 11 x 21 mm ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk 3005.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid on rohelised, kaksikkumerad, 11 x 21 mm ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk 3002.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid ja Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid on saadaval blistrites. Pakendi suurus on 14, 28, 56 ja 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti kalenderblistrites ja 14, 28, 56, 60 ja 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### **Müügiloa hoidja**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

AstraZeneca AB  
Gärtumavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 4455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

**Suomi/Finland**  
AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**  
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud