

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qtern, 5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab saksagliptiinvesinikkloriidi, mis vastab 5 mg saksagliptiinile, ja dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapaglifloosinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 40 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Helepruun kuni pruun ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 0,8 cm, mille ühele küljele on sinise tindiga trükitud „5/10” ja teisele küljele „1122”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Qtern, fikseeritud saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsioon, on näidustatud 18-aastastele ja vanematele 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele:

- glükeemilise kontrolli parandamiseks, kui metformiin ja/või sulfonüüluurea ja üks Qterni toimeainetest ei taga piisavat glükeemilist kontrolli,
- kui eelnevalt on ravitud eraldi võetavate dapaglifloosiini ja saksagliptiini kombinatsiooniga.

(Vt lõikudest 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid uuritud kombinatsioonide kohta.)

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks 5 mg saksagliptiini / 10 mg dapaglifloosiini tablett üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vahelejäänud annus

Kui annus on vahele jäänud ja järgmise annuse võtmiseni on ≥ 12 tundi, tuleb see annus sisse võtta. Kui annus on vahele jäänud ja järgmise annuse võtmiseni on < 12 tundi, tuleb unustatud annus vahele jätta ja järgmine annus võtta tavalisel ajal.

Erirühmad

Neerukahjustus

Ravi Qterniga ei tohi alustada patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) on < 60 ml/min, ja ravi tuleb lõpetada, kui GFR on püsivalt väiksem kui 45 ml/min. Seda ei tohi samuti kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Neerutalitluse alusel ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Maksakahjustus

Seda ravimit võib kasutada kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb enne ravi alustamist ja ravi ajal hinnata.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine ei ole soovitatav vanuse põhjal. Arvestada tuleb neerutalitlust ja vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Selle ravimi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Qterni tablette võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas. Seda võib võtta ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma. Tablett tuleb tervelt alla neelata.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes või raske ülitundlikkusreaktsioon, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem anamneesis ükskõik millise dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitori või ükskõik millise naatriumiglükoosi kaastransportija-2 (SGLT-2) inhibiitori suhtes (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 6.1).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkimise riskiga. Patsientidele tuleb rääkida ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest, milleks on püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi kahtlusel tuleb ravi selle ravimiga katkestada; kui äge pankreatiit leiab kinnitust, ei tohi ravi selle ravimiga uuesti alustada. Patsiente, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb ravida ettevaatusega.

Saksagliptiini turuletulekujärgse kogemuse käigus on saadud spontaanseid kõrvaltoime teatisi ägeda pankreatiidi esinemise kohta (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Dapaglifloosiini glükeemiline efektiivsus sõltub neerufunktsioonist; mõõduka neerukahjustusega patsientidel on efektiivsus väiksem ja raske neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt puudub (vt lõik 4.2). Dapaglifloosiiniga ravitud mõõduka neerukahjustusega isikutel (GFR < 60 ml/min) esines platseebo saajatega võrreldes suuremal määral kõrvaltoimeid, näiteks kreatiniini, fosfori, parathormooni (PTH) sisalduse suurenemist ja hüpotensiooni. Selle ravimi kasutamist ei tohi alustada patsientidel, kelle GFR < 60 ml/min, ja ravi tuleb lõpetada, kui GFR on püsivalt alla 45 ml/min. Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni kasutamist raske neerukahjustuse (GFR < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaiguse korral ei ole uuritud.

Neerufunktsiooni soovitatatakse jälgida järgmiselt:

- enne ravi alustamist selle ravimiga ja seejärel vähemalt kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);

- enne ravi alustamist samaaegselt võetavate ravimitega, mis võivad neerufunktsiooni halvendada, seejärel perioodiliselt;
- kui neerufunktsiooni kahjustusaste on lähenemas mõõdukale, tuleb seda kontrollida vähemalt kaks kuni neli korda aastas; neerufunktsiooni halvenemisel, kui GFR on püsivalt < 45 ml/min, tuleb selle ravimi kasutamine katkestada.

Kasutamine vedelikumahu vähenemise ja/või hüpotensiooni riskiga patsientidel

Dapaglifloosiini toimemehhanismist tulenevalt suurendab ravim diureesi, mis võib põhjustada mõõdukat vererõhu langust, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). See võib olla tugevamalt väljendunud patsientidel, kellel on vere glükoosisisaldus väga suur.

Ettevaatlik tuleb olla dapaglifloosiinist tingitud vererõhu languse riskiga patsientide puhul (näiteks hüpertensioonivastast ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, või eakad patsiendid).

Vedelikumahu vähenemist põhjustada võivate haiguste (näiteks seedetrakti haigused) lisandumisel on soovitatav hoolikalt jälgida vedelikumahu seisundit (nt arstlik läbivaatus, vererõhu mõõtmine, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas hematokriti ja elektrolüütide määramine). Patsientidel, kellel on vedelikumaht vähenenud, on soovitatav ravi selle ravimiga ajutiselt katkestada, kuni vedelikumaht on taastatud (vt lõik 4.8).

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Kliiniliste uuringute kogemused maksakahjustusega patsientidel on piiratud. Dapaglifloosiini ja saksagliptiini ekspositsioon on raske maksapuudulikkusega patsientidel suurenenud (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni võib kasutada kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb enne ravi alustamist ja ravi ajal hinnata. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõik 4.2).

Diabeetiline ketoatsidoos

SGLT-2 inhibiitorravi, k.a. dapaglifloosiin, saanud patsientidel on teatatud diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) harvadest, sealhulgas eluohtlikest ja fataalsetest, juhtudest. Mitmed teatatud juhtudest olid ebatüüpilised, kuna veresuhkru tasemed olid ainult mõõdukalt tõusnud, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esineb suurema tõenäosusega dapaglifloosiini kõrgemate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui on tegemist järgmiste mittespetsiifiliste sümptomitega, nagu iiveldus, oksendamise, söögiisu puudumine, kõhuvalu, tugev janu, hingamisraskus, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Nende sümptomite tekkimisel tuleb patsiente viivitamatult hinnata ketoatsidoosi suhtes, hoolimata veresuhkru tasemest.

DKA kahtlusel või diagnoosimisel tuleb selle ravimi kasutamine viivitamatult katkestada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda meditsiinilise haiguse tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketooni sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi dapaglifloosiiniga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne ravimi kasutamise alustamist tuleb arvestada teguritega patsiendi anamneesis, mis võivad soodustada ketoatsidoosi teket.

Patsiendid, kelle DKA risk on tõusnud, on madala beetarakkude funktsiooni reserviga patsiendid (sh 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või täiskasvanute latentne

autoimmuunne diabeet (LADA) või patsiendid pankreatiidiga anamneesis); patsiendid, kelle seisund võib põhjustada piirangut söömisel või tõsist dehüdratatsiooni; patsiendid, kellel on vähendatud insuliiniannuseid; patsiendid, kelle insuliinivajadus on tõusnud ägeda haiguse, kirurgilise protseduuri või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Nendel patsientidel tuleb SGLT-2 inhibiitoreid ettevaatusega kasutada.

SGLT-2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT-2 inhibiitorravi ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui mõni teine selgelt DKA teket soodustav tegur on kindlaks tehtud ja eemaldatud.

Esimest tüüpi diabeediga patsientidel ei ole saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud, seetõttu ei tohi seda ravimit 1. tüüpi diabeediga patsientidel kasutada. Kliinilistest uuringutest pärinevate andmete alusel esineb DKA sageli 1. tüüpi diabeediga patsientidel, kes saavad ravi dapaglifloosiiniga.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid kasutanud nais- ja meespatsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks) (vt lõik 4.8). Tegemist on harvaesineva, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihapirirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Qterni võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ravimit ei tohi kasutada patsientidel, kellel on olnud ükskõik milline raske ülitundlikkusreaktsioon DPP-4 inhibiitori või SGLT-2 inhibiitori suhtes (vt lõik 4.3).

Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal on saksagliptiini kasutamisel saadud spontaanseid ja kliinilistes uuringutes registreeritud teateid järgmistest kõrvaltoimetest: rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem. Raske ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb selle ravimi kasutamine lõpetada. Reaktsiooni tuleb hinnata ja alustada alternatiivset diabeedi ravi (vt lõik 4.8).

Kuseteede infektsioonid

Glükoosi eritumisel uriiniga võib kaasneda kuseteede infektsioonide suurenenud risk. Seega tuleb põelonefriidi või urosepsise ravimisel kaalutleda dapaglifloosiiniga ravi ajutist katkestamist.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel on suurem risk veremahu vähenemisele ning neid ravitakse tõenäolisemalt diureetikumidega.

Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega kahjustatud neerutalitlus ja/või neid ravitakse suurema tõenäosusega hüpertensioonivastaste ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada neerufunktsiooni muutusi, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEI) ja angiotensiin II 1. tüüpi retseptorite blokaatoreid (ARB). Eakate patsientide neerufunktsiooni jälgimisel kehtivad samad soovitusel nagu kõigi patsientide puhul (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Selle ravimiga ravimise kogemused 65-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud ning 75-aastastel ja vanematel patsientidel on väga piiratud.

Naha kahjustused

Saksagliptiini mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on teatatud jäsemete haavandilistest ja nekrootilistest nahakahjustustest ahvidel (vt lõik 5.3). Saksagliptiini kliinilistes uuringutes nahakahjustuste suuremat esinemissagedust ei täheldatud. Turuletulekujärgsetes teadetes on DPP-4 inhibiitorite klassi ravimite kasutamisel kirjeldatud löövet. Löövet on täheldatud ka selle ravimi kõrvaltoimena (vt lõik 4.8). Seepärast on diabeediga patsiendi tavapärasel jälgimisel soovitatav pöörata tähelepanu ka nahakahjustustele, nagu villid, haavandumised või lööve.

Bulloosne pemfigoid

DPP4 inhibiitorite, kaasa arvatud saksagliptiini, kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud bulloosse pemfigoidi juhtumitest, mis vajasid haiglaravi. Avaldatud juhtudel patsiendid reageerisid paiksele või süsteemsele immunosupresseerivale ravile ja DPP4 inhibiitori katkestamisele. Kui patsiendil tekivad saksagliptiinravi 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

Kliiniliste uuringute kogemused dapaglifloosiini kasutamisel NYHA III...IV klassi puhul puuduvad. Saksagliptiini kasutamise kogemused NYHA III...IV klassi puhul on piiratud.

Uuringus SAVOR täheldati saksagliptiiniga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes veidi suuremat südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste sagedust, kuigi põhjuslikku seost ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Lisaanalüüs ei viidanud NYHA klassidest sõltuvatele mõju erinevustele.

Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle puhul on teada südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riskitegurid, näiteks anamneesis olev südamepuudulikkus või mõõdukas kuni raske neerukahjustus. Patsientidele tuleb selgitada, millised on südamepuudulikkusele iseloomulikud sümptomid, mille tekkimisest tuleb arstile kohe teatada.

Liigesevalu

DPP-4 inhibiitorite turuletulekujärgsetes teadetes on kirjeldatud liigesevalu, mis võib olla tugev (vt lõik 4.8). Patsientide sümptomid levenesid pärast ravi katkestamist selle ravimiga; mõnel patsiendil tekkisid sümptomid ravi jätkamisel sama või muu DPP-4 inhibiitoriga uuesti. Sümptomid võivad tekkida kiiresti pärast ravi algust või alles pärast pikemaajalist ravi. Tugeva liigesevaluga pöörduvatel patsientidel tuleb ravi jätkamise üle otsustada igal üksikjuhul eraldi.

Nõrgenenud immuunsusega patsiendid

Saksagliptiini kliinilistes programmides ei ole uuritud nõrgenenud immuunsusega patsiente, näiteks siiratud elundiga või inimese immuunpuudulikkuse sündroomi diagnoosiga patsiente. Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni efektiivsus ja ohutusprofiil nendel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Alajäseme amputatsioonid

Käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT-2 inhibiitoriga on kirjeldatud alajäseme (peamiselt varba) amputatsioonijuhtude sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on

klassiefektiga. Nagu kõikide suhkurtõve patsientide puhul, on patsiente oluline nõustada igapäevase ennetava jalahoolduse suhtes.

Kasutamine koos teadaolevalt hüpoglükeemiat põhjustavate ravimpreparaatidega

Nii saksagliptiin kui ka dapaglifloosin võivad kombinatsioonis insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega suurendada hüpoglükeemia riski. Selle ravimi kasutamisel kombinatsioonis insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega (sulfonüüluurea) võib hüpoglükeemia riski minimeerimiseks osutada vajalikuks sulfonüüluurea annuse vähendamine (vt lõik 4.8).

Uriini laboriuuringud

Dapaglifloosiini toimetehhanismi tõttu on seda ravimit võtvatel patsientidel uriinianalüüs glükoosi suhtes positiivne.

Kasutamine koos CYP3A4 tugevate indutseerijatega

CYP3A4 indutseerijate, näiteks karbamasepiini, deksametasooni, fenobarbitaali, fenütoiini ja rifampitsiini kasutamine võib selle ravimi veresuhkruisaldust vähendavat toimet nõrgendada. Selle ravimi kasutamisel samaaegselt koos CYP3A4/5 tugeva indutseerijaga tuleb hinnata glükeemilise kontrolli püsivust (vt lõik 4.5).

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

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

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Dapaglifloosin võib lisaks tiasiid- ja lingudiureetikumidele avaldada omakorda diureetilist toimet ning suurendada dehüdratatsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Kasutamine koos teadaolevalt hüpoglükeemiat põhjustavate ravimpreparaatidega

Selle ravimi kasutamisel kombinatsioonis insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega (sulfonüüluurea) võib hüpoglükeemia riski minimeerimiseks osutada vajalikuks sulfonüüluurea annuse vähendamine (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Saksagliptiin: saksagliptiini ainevahetust vahendab peamiselt tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapaglifloosin: dapaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosültransferaas 1A9 (UGT1A9).

Koostoimed teiste suukaudsete antidiabeetiliste või kardiovaskulaarsete ravimpreparaatidega

Saksagliptiin: saksagliptiin ei muutnud märkimisväärselt dapaglifloosiini, metformiini, glibenklamiidi, pioglitasoni, digoksiini, diltiaseemi ega simvastatiini farmakokineetikat. Need ravimid ei muutnud saksagliptiini ega selle peamise aktiivse metaboliidi farmakokineetikat.

Dapaglifloosin: dapaglifloosin ei muutnud märkimisväärselt saksagliptiini, metformiini, pioglitasoni, sitagliptiini, glimepiriidi, voglibose, hüdroklorotiasiidi, bumetaniidi, valsartaani ega simvastatiini farmakokineetikat. Need ravimid ei muutnud dapaglifloosiini farmakokineetikat.

Teiste ravimpreparaatide mõju saksagliptiinile või dapaglifloosinile

Saksagliptiin: saksagliptiini ja CYP3A4/5 mõõduka inhibiitori diltiaseemi samaaegsel manustamisel suurenesid saksagliptiini C_{max} ja AUC vastavalt 63% ja 2,1 korda ning aktiivse metaboliidi vastavad väärtused vähenesid vastavalt 44% ja 34%. Need farmakokineetilised toimed ei ole kliiniliselt olulised ning ei nõua annuse kohandamist.

Saksagliptiini ja CYP3A4/5 tugeva inhibiitori ketokonasooli samaaegsel manustamisel suurenesid saksagliptiini C_{max} ja AUC vastavalt 62% ja 2,5 korda ning aktiivse metaboliidi vastavad väärtused vähenesid vastavalt 95% ja 88%. Need farmakokineetilised toimed ei ole kliiniliselt olulised ning ei nõua annuse kohandamist.

Saksagliptiini ja CYP3A4/5 tugeva indutseerija rifampitsiini samaaegsel manustamisel vähenesid saksagliptiini C_{max} ja AUC vastavalt 53% ning 76%. Rifampitsiin ei mõjutanud aktiivse metaboliidi ekspositsiooni ja plasma DPP-4 aktiivsuse inhibitsiooni annustevahelisel ajal (vt lõik 4.4).

Saksagliptiini ja CYP3A4/5 teiste indutseerijate peale rifampitsiini (näiteks karbamasepiin, deksametasoon, fenobarbitaal ja fenütoiin) koosmanustamist ei ole uuritud; nende koosmanustamise tulemusel võib saksagliptiini sisaldus plasmas väheneda ja selle peamise metaboliidi sisaldus suurened. Saksagliptiini ja CYP3A4/5 tugeva indutseerija samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt hinnata vere glükoosisisaldust.

Tervetel isikutel tehtud uuringutes ei muutnud metformiin, glibenklamiid, pioglitason, digoksiin, simvastatiin, omeprasool, antatsiidid ja famotidiin oluliselt saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi farmakokineetikat.

Dapaglifloosin: pärast dapaglifloosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transportvalkude ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati dapaglifloosiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) vähenemist 22% võrra, kuid ilma kliiniliselt olulise mõjuta uriiniga glükoosi eritumisele 24 tunni jooksul. Annuse kohandamist ei soovitata. Teiste indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal) ei ole kliiniliselt olulist mõju oodata.

Pärast dapaglifloosiini manustamist koos mefenaamhappega (UGT1A9 inhibiitor) täheldati dapaglifloosiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist 55% võrra, kuid ilma kliiniliselt olulise mõjuta uriiniga glükoosi eritumisele 24 tunni jooksul.

Saksagliptiini või dapaglifloosiini toime teistele ravimpreparaatidele

Saksagliptiin: saksagliptiin ei muutnud oluliselt metformiini, glibenklamiidi (CYP2C9 substraat), pioglitasoni [CYP2C8 (peamine) ja CYP3A4 (vähemoluline) substraat], digoksiini (P-gp substraat), simvastatiini (CYP3A4 substraat), kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide toimeainete (etüüülöstradiol ja norgestimaat), diltiaseemi või ketokonasooli farmakokineetikat.

Dapaglifloosin: tervetel isikutel tehtud, peamiselt ühekordseid annuseid kasutavates koostoime uuringutes ei muutnud dapaglifloosin metformiini, pioglitasoni (CYP2C8 (peamine) ja CYP3A4 (vähemoluline) substraat), sitagliptiini, glimepiriidi (CYP2C9 substraat), hüdroklorotiasiidi, bumetaniidi, valsartaani, digoksiini (P-gp substraat) või varfariini (S-varfariin, CYP2C9 substraat) farmakokineetikat ega varfariini antikoagulaatiivset toimet (mõõdetuna INR-i abil). Dapaglifloosiini 20 mg ühekordse annuse ja simvastatiini (CYP3A4 substraat) kombinatsiooni manustamise tulemusel suurenes simvastatiini AUC 19% ja simvastatiinhappe AUC 31%. Simvastatiini ja simvastatiinhappe ekspositsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Ebaõiged väärtused 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) testi korral

Glükeemilise kontrolli hindamine 1,5-AG testiga ei ole soovitatav, sest SGLT-2 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel on 1,5-AG mõõtmistulemused mitteusaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli hindamiseks on soovitatav kasutada teisi meetodeid.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on saksagliptiini suurte annuste puhul ilmnenud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Dapaglifloosiini uuringutes rottidel on ilmnenud selle toksiline toime neerude arengule perioodil, mis vastab inimese raseduse teisele ja kolmandale trimestrile (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi Qterni kasutada raseduse jooksul. Kui rasedus on kindlaks tehtud, tuleb ravi Qterniga katkestada.

Imetamine

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, et dapaglifloosin/metaboliidid eritub/erituvad piima, samuti on tõestatud farmakoloogiliste toimete ilmnenemine imetataval järglasel (vt lõik 5.3). Ei saa välistada ohtu vastsündinutele/imikutele. Qterni ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Isas- ja emasrottide fertiilsusele ei avaldanud dapaglifloosin üheski katsetatud annuses mingit mõju. Toimeid fertiilsusele täheldati isas- ja emasrottidel saksagliptiini suurte, ilmseid toksilisuse nähtusid põhjustavate annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Qtern ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Sõidukite juhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsiooni uuringutes on teatatud peeringlusest. Lisaks peavad patsiendid olema teadlikud hüpopglükeemia tekkimise riskist, kui Qterni kasutatakse koos teiste diabeedivastaste ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpopglükeemiat (nt sulfonüüluuread).

4.8. Kõrvaltoimed

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsiooni ohutusprofiili kokkuvõte

Kolmes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimi ja platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises kliinilises uuringus hinnati 52 nädala jooksul 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini kombinatsiooni 1169-l 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel, kellel metformiiniga ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli (vt lõik 5.1). Kokkuvõttev ohutusanalüüs haaras 3 ravirühma: saksagliptiin pluss dapaglifloosin pluss metformiin (492 isikut), saksagliptiin pluss metformiin (336 isikut) ja dapaglifloosin pluss metformiin (341 isikut). Saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini kombineeritud kasutamise ohutusprofiil oli võrreldav vastavate ravimite eraldi kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimetega.

Kõige sagedamini teatatud Qterniga seotud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (väga sage), hüpoglükeemia kasutamisel koos SU-dega (väga sage) ja kuseteede infektsioonid (sage). Harva võib tekkida diabeetiline ketoatsidoos (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimed põhinevad saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsiooni kliinilistes uuringutes, müügiloo saamise järgsetes ohutusuuringutes ja turuletulekujärgsest kogemusest üksikute komponentidega kogutud ohutuse koondandmetel. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klasside kaupa ja sageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Registreeritud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage ^A	Aeg-ajalt ^B	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid [*]	Ülemiste hingamisteede infektsioon ¹	Kuseteede infektsioon ² Vulvovaginiit, balaniit ja sellega seotud suguelundite infektsioonid ³ Gastroenteriit ^D	Seeninfektsioon		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) ^{C, F, 7}	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid ^C	Anafülaktilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline šokk ^C		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia ^D (kasutamisel koos SU-dega)	Düslipideemia ⁴	Vedelikumahu vähenemine ^F , janutunne	Diabeetiline ketoatsidoos ^{F, G, 7}		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus				
Seedetrakti häired		Kõhuvalu ^C , kõhulahtisus, düspepsia ^D , Gastriit ^D , iiveldus ^C , oksendamine ^D	Kõhukinnisus, suukuivus, pankreatiit ^C			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve ⁶	Dermatiit ^C , sügelus ^C , nõgestõbi ^C	Angioödeem ^C		Bulloosne pemfigoid ^{C, 7}
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Liigesevalu, seljavalu, müalgia ^D				
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, polüuuria ^{D, 5}	Noktuuria			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Ereksioonihäired, genitaalide sügelus, vulvovaginaalne sügelus			
Üldised häired ja manustamis-		Väsimus ^D , perifeersed tursed ^D				

koha reaktsioonid						
Uuringud		Vähenenud renaalne kreatiniini kliirens esialgse ravi kestel ^F , suurenenud hematokrit ^E	Suurenenud kreatiniinisaldus veres esialgse ravi kestel ^F , suurenenud uureasisaldus veres, kehakaalu langus			

^A Kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 2\%$ isikutest, keda raviti saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsiooniga, ohutuse summeeritud analüüsis või kui nendest teatati $< 2\%$ ohutuse summeeritud analüüsis, põhinesid need üksikute toimeainete andmetel.

^B Kõikide aeg-ajalt esinevate kõrvaltoimete sagedused põhinesid üksikute toimeainete andmetel.

^C Kõrvaltoimed põhinevad saksagliptiini või dapaglifloosiini turuletuleku järgsetel andmetel.

^D Kõrvaltoimetest teatati $\geq 2\%$ isikutest, keda raviti kas saksagliptiini või dapaglifloosiiniga ning $\geq 1\%$ platseeborühmas, kuid mitte summeeritud analüüsis.

^E $> 55\%$ hematokritist teatati 1,3%-l isikutest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiiniga, võrreldes 0,4% isikutega platseeborühmas.

^F Esinemissagedus põhineb dapaglifloosiini kliinilises programmis esinenud kõrvaltoimetal.

^G Teatatud 2. tüüpi diabeediga patsientidega tehtud dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemuste (DECLARE) uuringus. Sagedus põhineb aastasel määral.

¹ Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab järgmisi teatatud eelistermineid: nasofarüngiit, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, farüngiit, riniit, sinusiit, bakteriaalne farüngiit, tonsilliit, äge tonsilliit, larüngiit, viiruslik larüngiit ja viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon.

² Kuseteede infektsioon hõlmab järgmisi eelistermineid: kuseteede infektsioon, *Escherichia*-tekkeline kuseteede infektsioon, põlonefriit ja prostatiit.

³ Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud suguelundite infektsioonid hõlmavad järgmisi eelistermineid: vulvovaginaalne seeninfektsioon, balanopostiit, suguelundite seeninfektsioon, vaginaalinfektsioon ja vulvovaginiit.

⁴ Düslipideemia hõlmab järgmisi eelistermineid: düslipideemia, hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia.

⁵ Lööbest teatati saksagliptiini ja dapaglifloosiini turuletulekujärgse kasutamise jooksul. Dapaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatud eelistatavate terminite hulgas olid esinemissageduse järjekorras: lööve, generaliseerunud lööve, sügelev lööve, makulaarne lööve, makulo-papulaarne lööve, pustulaarne lööve, vesikulaarne lööve ja erütematoosne lööve.

⁶ Polüuuria hõlmab järgmisi eelistermineid: polüuuria ja pollakisuuria.

⁷ Vt lõik 4.4

SU = sulfonüüluurea

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud suguelundite infektsioonid

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: vulvovaginiidi, balaniidi ja nendega seotud suguelundite infektsioonide kõrvaltoimete teatud kombinatsioonid ohutusanalüüsist peegeldasid dapaglifloosiini ohutusprofiili. Genitaalinfektsioonidega seotud kõrvaltoimetest teatati 3,0%-l patsientidest saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, 0,9%-l saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 5,9%-l dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas. Suurem osa suguelundite infektsioonidena väljendunud kõrvaltoimeid esines naistel (84% kõikidest genitaalinfektsiooniga isikutest). Raskusastmelt olid need kerged või mõõdukad, mitte korduvad ning enamik patsientidest jätkas ravi.

Hüopoglükeemia

Ohutusandmete koondanalüüsis oli neil osalejatel, kes said raviks saksagliptiini 5 mg pluss dapaglifloosiini 10 mg pluss metformiini (kombinatsioonravi), hüopoglükeemia (kõik teatatud juhud, sealhulgas need, millel oli kesklaboris määratud FPG $\leq 3,9$ mmol/l) üldine esinemissagedus 2,0%; 0,6% saksagliptiini pluss metformiini ravirühmas ja 2,3% dapaglifloosiini pluss metformiini ravirühmas.

24-nädalases uuringus, kus võrreldi saksagliptiini ja dapaglifloosiini pluss metformiini kombinatsiooni koos SU-ga või ilma insuliini pluss metformiiniga koos SU-ga või ilma, oli hüpotglükeemia üldine esinemissagedus ilma SU-foonravita patsientidel kombinatsioonraviga 12,7% versus 33,1% insuliiniga. Kahes 52-nädalases uuringus, kus võrreldi kombinatsioonravi glimepiriidiga (SU), olid hüpotglükeemia üldine esinemissagedused järgmised: 1. uuringus 4,2% kombinatsioonraviga versus 27,9% glimepiriidi pluss metformiiniga versus 2,9% dapaglifloosiini pluss metformiiniga; 2. uuringus 18,5% kombinatsioonraviga versus 43,1% glimepiriidi pluss metformiiniga.

Vedelikumahu vähenemine

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: vedelikumahu vähenemist (nt hüpotensioon, dehüdratatsioon ja hüpovoleemia) teatati kahel isikul (0,4%) saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas (sünkoop tõsise kõrvaltoimena ja vähenenud urineerimine) ja kolmel isikul (0,9%) dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas (kaks süngoobi ja üks hüpotensiooni juht).

Neerufunktsiooni langusega seotud sündmused

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: ohutuse koondanalüüsis oli neerufunktsiooni langusega seotud sündmuste sagedus saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas 2,0%, saksagliptiini pluss metformiini rühmas 1,8% ja dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas 0,6%. Neerukahjustusega kõrvaltoimetega isikutel oli uuringu alguses madalam keskmine eGFR väärtus (61,8 ml/min/1,73m²) võrreldes üldpopulatsiooni keskmise eGFR väärtusega (93,6 ml/min/1,73m²). Enamus kõrvaltoimetest olid mittetõsised, kerge või keskmise raskusega ja lahenesid. Muutus võrreldes uuringu alguse keskmise eGFR väärtusega 24. nädalal oli -1,17 ml/min/1,73m² saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas, -0,46 ml/min/1,73m² saksagliptiini pluss metformiini rühmas ja 0,81 ml/min/1,73m² dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas.

Dapaglifloosin: suurenenud kreatiniinisaldusega seotud kõrvaltoimetest teatati dapaglifloosiini kasutamisel ühe komponendina. Kreatiniinitaseme tõusud möödusid tavaliselt ravi jätkumisel või olid pöörduvad ravi katkestamisel.

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 (DECLARE), 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 (DECLARE), 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

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: ohutuse koondandmetes teatati kuseteede infektsioonidest ühtlaselt kõigis kolmes ravirühmas – saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas 5,7%, saksagliptiini pluss metformiini rühmas 7,4% ja dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas 5,6%. Saksagliptiinile lisatud dapaglifloosiini pluss metformiini 28-nädalases jätku-uuringus katkestas üks patsient ravi raske kõrvaltoime, püelonefriidi tõttu. Suurem osa kuseteede infektsioonidena väljendunud kõrvaltoimeid esines naistel (81% kõikidest kuseteede infektsiooniga isikutest). Raskusastmelt olid need kerged või mõõdukad ning enamik patsientidest jätkas ravi.

Uuringud

Lümfotsüütide arvu vähenemine

Saksagliptiin: 5 kontrollrühmaga uuringu andmetes täheldati väikest lümfotsüütide absoluutarvu vähenemist, ligikaudu 100 rakku/mikroliitris võrreldes kontrollrühmaga. Igapäevasel annustamisel kuni 102 nädala kestel jäi lümfotsüütide keskmine absoluutarv stabiilseks. Lümfotsüütide keskmise absoluutarvu vähenemine ei olnud seotud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimetega.

Lipiidid

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: kolme 3. faasi uuringu saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmast saadud andmetest ilmnevad üldkolesterooli (C) (vahemikus 0,4%...3,8%), LDL-C (2,1%...6,9%) ja HDL-C (2,3%...5,2%) keskmised protsentuaalsed tõusud (ümardatud kümnendikuni) koos triglütseriidide keskmise protsentuaalse langusega algväärtusest (vahemikus -3,0% kuni -10,8%).

Patsientide erirühmad

Eakad

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: kolme kliinilise uuringu ohutuse koondandmetes oli 1169-st ravitud osalejast 1007 osalejat (86,1%) vanuses < 65 aasta, 162 osalejat (13,9%) vanuses ≥ 65 aasta ja 9 osalejat (0,8%) vanuses ≥ 75 aasta. Üldiselt olid ≥ 65 aasta vanustel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed samad kui < 65 aasta vanustel. Ravikogemus 75-aastastel ja vanematel patsientidel on 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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9. Üleannustamine

Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni üleannustamise kohta ei ole saadaval teavet. Üleannustamise korral tuleb alustada sobivat toetavat ravi patsiendi kliinilise seisundi alusel.

Saksagliptiin

Saksagliptiiniga ei täheldatud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile või südame löögisagedusele igapäevaste kuni 400 mg suukaudsete annuste korral 2 nädala jooksul (80-kordne soovituslik annus). Saksagliptiin ja selle peamine metaboliit on eemaldatav dialüüsil (23% annusest nelja tunni jooksul).

Dapaglifloosiin

Dapaglifloosiinil ei ilmnenud mingit toksilisust tervetel isikutel ühekordsete kuni 500 mg suukaudsete annuste korral (50-kordne maksimaalne soovitatav annus inimesel). Neil isikutel esines uriinis tuvastatav glükoos annustamisega seotud ajaperioodil (vähemalt 5 päeva 500 mg annuse korral), kuid ei täheldatud dehüdratsiooni, hüpotensiooni ega elektrolüütide tasakaaluhäireid, samuti kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane platseebo puhul täheldatuga. Kliinilistes uuringutes, milles manustati kuni 100 mg annuseid üks kord ööpäevas (10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel) 2 nädala jooksul tervetele inimestele ja 2. tüüpi suhkurtõve patsientidele, esines hüpoglükeemiat veidi sagedamini kui platseebo puhul ning see ei olenenud annuse suurusest. Kõrvaltoimete määrad, sh dehüdratsioon või hüpotensioon, olid samasugused nagu platseebo puhul ning kliiniliselt olulisi annuse suurusest olenevaid muutusi laboratoorsetes parameetrites ei esinenud, sh seerumi elektrolüütide ega neerufunktsiooni biomarkerite osas. Dapaglifloosiini eemaldamist dialüüsi teel ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC kood: A10BD21

Toimemehhanism

See ravim on kombinatsioon saksagliptiinist ja dapaglifloosiinist, millel on erinevad ning teineteist täiendavad toimemehhanismid parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks. Saksagliptiin suurendab dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) selektiivse inhibeerimise kaudu glükoosi vahendatud insuliini sekretsiooni (avaldab inkretsiooni soodustavat toimet). Dapaglifloosiin, naatriumi-glükoosi kaastransportija-2 (SGLT-2) selektiivne inhibiitor, inhibeerib insuliinist sõltumatult glükoosi renaalset tagasiimendumist. Mõlema ravimi toimet reguleerib glükoosisisaldus plasmas.

Saksagliptiin on väga tugev (K_i : 1,3 nM) selektiivne, pöörduva toimega ja konkureeriv DPP-4 (inkreethormoone lagundav ensüüm) inhibiitor. Selle tulemusel tekib glükoosist sõltuv insuliinisekretsiooni suurenemine, mis läbi väheneb paastu- ja einejärgne glükoosisisaldus veres.

Dapaglifloosiin on väga tugev (K_i : 0,55 nM) selektiivne ja pöörduva toimega naatriumi-glükoosi kaastransportija 2 (SGLT-2) inhibiitor. Dapaglifloosiin blokeerib neerutorukeste S1-segmenndis filtreeritud glükoosi tagasiimendumise, vähendades sellega efektiivselt glükoosisisaldust veres glükoosist sõltuval ja insuliinist sõltumatul viisil. Dapaglifloosiin vähendab vere glükoosisisalduse nii paastu- kui ka einejärgseid väärtusi, vähendades glükoosi tagasiimendumist neerudes, mis viib glükoosi eritumisele uriiniga. SGLT-2 inhibitsiooni tõttu suurenenud glükoosieritus uriiniga tekitab osmootse diureesi ja võib langetada süstoolset vererõhku.

Farmakodünaamilised toimed

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel inhibeeris saksagliptiini manustamine ensüüm DPP-4 toime 24 tunniks. Pärast saksagliptiini suukaudset manustamist vähemalt 24 tundi kestev plasma DPP-4 aktiivsust inhibeeriv toime on tingitud selle tugevusest, suurest afiinsusest ja ulatuslikust seondumisest toimekohtadega. Pärast suukaudselt manustatud glükoosiannust suurendas see ringlevate glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoosist sõltuva insulinootroopse polüpeptiidi (GIP) sisaldust 2...3 korda, vähendas glükagooni kontsentratsiooni ja tugevdas beetarakkude reaktiivsust, mille tulemusel suurenesid insuliini ja C-peptiidi kontsentratsioonid. Pankrease beetarakkudest pärineva insuliini sisalduse suurenemine ja pankrease alfarakkudest pärineva glükagooni sisalduse vähenemine olid seotud paastujärgse väiksema glükoosisisalduse ning selle väiksema suurenemisega pärast glükoosi suukaudset manustamist või söömist.

Dapaglifloosiini glükosuuriline toime on täheldatav pärast esimest annust, see kestab 24 tundi ja jääb ravi ajaks püsima. Pärast dapaglifloosiini manustamist tervetele isikutele ja 2. tüüpi suhkurtõvega isikutele täheldati uriiniga erituvat glükoosikoguse suurenemist. Dapaglifloosiini annuses 10 mg ööpäevas saavatel 2. tüüpi suhkurtõvega isikutel eritus 12 nädala kestel ööpäevas uriiniga ligikaudu 70 g glükoosi (vastab 280 kcal-le ööpäevas). Kuni kahe aasta kestel täheldati tõendatud püsivat glükoosi eritumist uriiniga 2. tüüpi suhkurtõvega isikutel, kes said dapaglifloosiini 10 mg ööpäevas. Tekkis ka mööduv (3...7 päeva kestev) kusi happesalduse suurenemine uriinis, millega kaasnes püsiv kusi happesalduse vähenemine seerumis. 24. nädalaks oli kusi happesaldus seerumis vähenenud -48,3...-18,3 mikromooli/l (-0,87...-0,33 mg/dl).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

5 mg saksagliptiini / 10 mg dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimi/platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 1169-l 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanul. Üks uuring, milles saksagliptiin ja

dapaglifloosin lisati samal ajal metformiinile, kestis 24 nädalat. Kaks lisaravi uuringut, milles lisati kas dapaglifloosin saksagliptiinile pluss metformiinile või saksagliptiin dapaglifloosinile pluss metformiinile, kestis samuti 24 nädalat, millele järgnes 28-nädalane jätkuravi periood. Nendes uuringutes oli saksagliptiini pluss dapaglifloosini kombineeritud kasutamise ohutusprofiil kuni 52. nädalani võrreldav kummagi ravimi ohutusprofiilidega eraldi kasutamisel.

Glükeemiline kontroll

Samaaegne ravi saksagliptiini ja dapaglifloosiniga patsientidel, kellel metformiiniga ei saavutata piisavat kontrolli

Selles 24-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud paremuse uuringus, kus võrreldi metformiinile samal ajal lisatud saksagliptiini ja dapaglifloosini kombinatsiooni metformiinile lisatud saksagliptiini (DDP-4 inhibiitor) või dapaglifloosiniga (SGLT-2 inhibiitor), osales kokku 534 2. tüüpi suhkurtõvega ja ainult metformiiniga ebapiisava glükeemilise kontrolliga (HbA1c \geq 8% ja \leq 12%) täiskasvanud patsienti. Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest topeltpimedast ravi rühmast, nad pidid saama metformiinile lisaks kas saksagliptiini 5 mg ja dapaglifloosini 10 mg, metformiinile lisaks saksagliptiini 5 mg ja platseebot või metformiinile lisaks dapaglifloosini 10 mg ja platseebot.

Saksagliptiini ja dapaglifloosini rühm saavutas 24. nädalaks oluliselt suurema HbA1c vähenemise võrreldes saksagliptiini või dapaglifloosini rühmaga (vt tabel 2).

Tabel 2. HbA1c 24. nädalal aktiivse võrdlusravimiga uuringus, kus võrreldi metformiinile lisatud saksagliptiini ja dapaglifloosini kombinatsiooni metformiinile lisatud kas saksagliptiini või dapaglifloosiniga

Efektiivsusnäitaja	Saksagliptiin 5 mg + dapaglifloosin 10 mg + metformiin N = 179 ²	Saksagliptiin 5 mg + metformiin N = 176 ²	Dapaglifloosin 10 mg + metformiin N = 179 ²
HbA1c (%) 24. nädalal ¹			
Algväärtus (keskmine)	8,93	9,03	8,87
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine ³) (95% 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 ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Erinevus võrreldes dapaglifloosini + metformiiniga (kohandatud keskmine ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM = longitudinaalsed kordusmõõtmised (kasutades esmaabieelseid väärtusi).

² Randomiseeritud ja ravitud patsiendid.

³ Algväärtusele kohandatud vähimruutude keskmine.

⁴ p-väärtus < 0,0001.

⁵ p-väärtus = 0,0166.

Enamikul selles uuringus osalenud patsientidest oli HbA1c algväärtus >8% (vt tabel 3). Metformiinile lisatud saksagliptiini ja dapaglifloosini kombinatsioon vähendas võrreldes metformiinile lisatud ainult saksagliptiiniga või ainult dapaglifloosiniga HbA1c väärtust püsivalt suuremal määral, sõltumata HbA1c algväärtustest. Eelnevalt kindlaksmääratud eraldi alamrühma analüüsis olid suuremate HbA1c algväärtustega patsientide keskmine HbA1c vähenemine üldiselt suurem.

Tabel 3. Randomiseeritud osalejate HbA1c alamrühmade analüüs 24. nädalal HbA1c algväärtuste järgi

Ravi	Kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtustega HbA1c algväärtuste järgi		
	<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 = mittepuuduva algväärtuse ja 24. nädala väärtusega osalejate arv.

HbA1c < 7% saavutanud patsientide osakaal

Nelikümmend üks koma neli protsenti (41,4%) (95% CI (34,5; 48,2)) patsientidest saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsiooni rühmas saavutasid HbA1c kontsentratsiooni alla 7% võrreldes 18,3% (95% CI (13,0; 23,5)) patsientidest saksagliptiini rühmas ja 22,2% (95% CI (16,1; 28,3)) patsientidest dapaglifloosiini rühmas.

Lisaravi dapaglifloosiiniga patsientidel, kellel saksagliptiini pluss metformiiniga on kontroll ebapiisav

24-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus võrreldi 10 mg dapaglifloosiini lisamist 5 mg saksagliptiinile ja metformiinile platseebo lisamisega 5 mg saksagliptiinile (DPP-4 inhibiitor) ja metformiinile 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kellel metformiiniga ei saavutud piisavat glükeemilist kontrolli (HbA1c ≥7% ja ≤10,5%). Kolmsada kakskümmend (320) isikut randomiseeriti võrdselt ravirühmadesse saama kas dapaglifloosiini lisatuna saksagliptiinile pluss metformiinile või platseebot pluss saksagliptiini pluss metformiinile. Esialgse 24-nädalase uuringuperioodi läbinud patsiendid olid sobivad osalema kontrollitud 28-nädalases pikaajalises jätku-uuringus (52 nädalat).

Rühm, kellele dapaglifloosiin lisati järjestikku saksagliptiinile ja metformiinile, saavutas 24. nädalaks statistiliselt oluliselt (p-väärtus < 0,0001) suurema HbA1c kontsentratsiooni vähenemise võrreldes rühmaga, kus platseebo lisati järjestikku saksagliptiinile pluss metformiinile (vt tabel 5). 24. nädalal täheldatud mõju HbA1c kontsentratsioonile püsis 52. nädalal.

Lisaravi saksagliptiiniga patsientidel, kellel dapaglifloosiini pluss metformiiniga on kontroll ebapiisav

24-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, milles osalesid 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid, kellel ainult metformiini ja dapaglifloosiiniga ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli (HbA1c ≥7% ja ≤10,5%), võrreldi 5 mg saksagliptiini järjestikku lisamist 10 mg dapaglifloosiinile ja metformiinile platseebo lisamisega 10 mg dapaglifloosiinile ja metformiinile; 153 patsienti randomiseeriti ravirühma, kes sai saksagliptiini lisatuna dapaglifloosiinile pluss metformiinile, ning 162 patsienti randomiseeriti ravirühma, kes sai platseebot lisatuna dapaglifloosiinile pluss metformiinile. Esialgse 24-nädalase uuringuperioodi läbinud patsiendid olid sobivad osalema kontrollitud 28-nädalases pikaajalises jätku-uuringus (52 nädalat). Dapaglifloosiinile pluss

metformiinile lisatud saksagliptiini pikaajalise ravi ohutusprofiil oli vastavuses varasemas samaaegse ravi kliinilises uuringus saadud kogemuste ja selles uuringus 24-nädalasel raviperioodil täheldatuga.

Rühm, kellele saksagliptiin lisati järjestikku dapaglifloosinile ja metformiinile, saavutas 24. nädalaks statistiliselt oluliselt (p-väärtus <0,0001) suurema HbA1c kontsentratsiooni vähenemise võrreldes rühmaga, kus platseebo lisati järjestikku dapaglifloosinile pluss metformiinile (vt tabel 4). 24. nädalal täheldatud mõju HbA1c kontsentratsioonile püsis 52. nädalal.

Tabel 4. Randomiseeritud osalejate HbA1c muutus võrreldes algväärtusega 24. nädalal, välja arvatud andmed pärast esmaabi – uuringud MB102129 ja CV181168

Efektiivsuse näitaja	Järjestikuse lisaravi kliinilised uuringud			
	Uuring MB102129		Uuring CV181168	
	10 mg dapaglifloosini lisatud 5 mg saksagliptiinile + metformiinile (N = 160) †	Platseebo + 5 mg saksagliptiini + metformiin (N = 160) †	5 mg saksagliptiini lisatud 10 mg dapaglifloosinile + metformiinile (N = 153) †	Platseebo + 10 mg dapaglifloosini + metformiin (N = 162) †
HbA1c (%) 24. nädalal*				
Algväärtus (keskmine)	8,24	8,16	7,95	7,85
Muutus algväärtusest (kohandatud keskmine‡) (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 mõjus HbA1c kontsentratsioonile. Kohandatud keskmine (95% CI) p-väärtus	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = longitudinaalsed kordusmõõtmised (kasutades esmaabieelseid väärtusi).

† N on randomiseeritud ja ravitud patsientide arv.

‡ Algväärtusele kohandatud vähimruutude keskmine.

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c <7%

Patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks HbA1c <7,0%, oli suurem dapaglifloosini pluss saksagliptiini pluss metformiini rühmas ehk 38,0% (95% CI (30,9; 45,1)) võrreldes platseebo pluss saksagliptiini pluss metformiini rühma 12,4% patsientidega (95% (7,0; 17,9)). 24. nädalal täheldatud mõju HbA1c kontsentratsioonile püsis 52. nädalal. Patsientide osakaal, kes uuringus saavutasid 24. nädalaks HbA1c < 7%, oli suurem saksagliptiini pluss dapaglifloosini pluss metformiini rühmas ehk 35,3% (95% CI (28,2; 42,2)) võrreldes platseebo pluss dapaglifloosini pluss metformiini rühma 23,1% patsiendiga (95% (16,9; 29,3)). 24. nädalal täheldatud mõju HbA1c kontsentratsioonile püsis 52. nädalal.

Kehakaal

Samaaegse ravi uuringus oli 24. nädalal kehakaalu kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega (välja arvatud esmaabi järgsed andmed) -2,05 kg (95% CI (-2,52; -1,58)) 5 mg saksagliptiini pluss 10 mg dapaglifloosini pluss metformiini rühmas ja -2,39 kg (95% CI (-2,87; -1,91)) 10 mg dapaglifloosini pluss metformiini rühmas, samas 5 mg saksagliptiini pluss metformiini rühmas muutusi ei olnud (0,00 kg) (95% CI (-0,48; 0,49)).

Vererõhk

Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooniga ravimise tulemusel muutus süstoolne vererõhk võrreldes algväärtustega -1,3...-2,2 mmHg ja diastoolne vererõhk -0,5...-1,2 mmHg, mille põhjuseks oli selle kerge diureetiline toime. Tagasihoidlik vererõhku langetav toime oli püsiv ja 24. nädalal oli kõigis ravirühmades samasugusel arvul osalejatel süstoolne vererõhk <130 mmHg või diastoolne vererõhk <80 mmHg.

Kardiovaskulaarne ohutus

Kolme uuringu koondandmetes esines lahendatud ja kinnitust leidnud kardiovaskulaarseid juhtusid saksagliptiini pluss dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas 1,0%, saksagliptiini pluss metformiini rühmas 0,6% ja dapaglifloosiini pluss metformiini rühmas 0,9%.

Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega uuring 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsiooni hindamiseks ei ole tehtud kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega kliinilisi uuringuid.

Saksagliptiini mõju hindamine suhkurtõvega patsientidel registreeritud kardiovaskulaarsetele tulemustele – trombolüüs müokardiinfarkti uuringus SAVOR

SAVOR oli kardiovaskulaarsete tulemuste uuring 16 492 patsiendil, kellel HbA1c $\geq 6,5\%$ ja $< 12\%$ (12 959 kindlakstehtud kardiovaskulaarse haigusega; 3533 ainult mitme riskiteguriga); patsiendid randomiseeriti saama saksagliptiini (n = 8280) või platseebot (n = 8212), mis lisati piirkondlikult kehtivale HbA1c ja kardiovaskulaarsete riskitegurite standardkäsitlusele. Uuringupopulatsioon hõlmas patsiente vanuses ≥ 65 aastat (n = 8561) ja ≥ 75 aastat (n = 2330) ning normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega (n = 13 916), samuti mõõduka (n = 2240) või raske (n = 336) neerukahjustusega patsiente.

Esmane ohutuse (mittehalvemuse) ja efektiivsuse (paremuse) tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja, mis koosnes ajast, mis kulus mis tahes järgmise raske kardiovaskulaarse juhu tekkeni: kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne isheemiline insult.

Pärast keskmiselt kahe aasta pikkust järelkontrolli perioodi saavutati uuringus esmane ohutuse tulemusnäitaja, demonstreerides, et platseeboga võrreldes ei suurenda olemasolevale ravile lisatud saksagliptiin 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kardiovaskulaarset riski.

Uuringus ei saavutatud paremust kardiovaskulaarsete juhtude või üldise suremuse osas.

Üks teisese liittulemusnäitaja komponent – südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine – ilmnes saksagliptiini rühmas sagedamini (3,5%) võrreldes platseebo rühmaga (2,8%), nominaalne statistiline olulisus oli platseebo kasuks (HR=1,27; (95% CI 1,07; 1,51); p=0,007). Saksagliptiinraviga seotud suurenenud suhtelist riski prognoosivaid kliiniliselt olulisi tegureid ei olnud võimalik kindlalt tuvastada. Osalejad, kellel oli suurem risk südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseks (sõltumata ravirühmast), oli võimalik kindlaks teha teadaolevate südamepuudulikkuse riskitegurite alusel, näiteks anamneesis olev südamepuudulikkus või neerufunktsiooni kahjustus. Saksagliptiini saavatel osalejatel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus või uuringu alguses neerufunktsiooni kahjustus, ei olnud siiski platseeboga võrreldes suuremat riski esmaste või teiseste liittulemusnäitajate või üldise suremuse osas.

Veel ühe teisese liittulemusnäitaja, üldise suremuse, tase oli saksagliptiinirühmas 5,1% ja platseeborühmas 4,6%. KV surmasid esines ühtlaselt kõikides ravirühmades. Mitte-KV surmasid toimus arvuliselt rohkem saksagliptiinirühmas (1,8%) võrreldes platseeborühmaga (1,4%) (HR=1,27; (95% CI 1,00; 1,62); p=0,051).

Dapaglifloosiini toime kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (DECLARE)

DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) uuring oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga uuring, mis viidi läbi selleks, et hinnata dapaglifloosiini toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele võrreldes

platseeboga selle lisamisel olemasolevale ravile. Kõikidel patsientidel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja vähemalt kaks kardiovaskulaarse riski lisategurit (vanus ≥ 55 aastat meestel või ≥ 60 aastat naistel ning üks või mitu järgnevast: düslipideemia, hüpertensioon või suitsetamine) või diagnoositud kardiovaskulaarne haigus.

17 160-st randomiseeritud patsiendist 6974-l (40,6%) oli diagnoositud kardiovaskulaarne haigus ja 10 186-l (59,4%) ei olnud kardiovaskulaarset haigust. 8582 patsienti randomiseeriti saama 10 mg dapaglifloosiini ja 8578 platseebot ning nende jälgimise mediaan oli 4,2 aastat.

Uuritava populatsiooni keskmine vanus oli 63,9 aastat ja 37,4% uuritavatest olid naised. Kokku oli 22,4%-l suhkruhaigus olnud ≤ 5 aastat, keskmine suhkruhaiguse kestus oli 11,9 aastat. Keskmine HbA1c oli 8,3% ja keskmine KMI 32,1 kg/m^2 .

Enne uuringut oli 10,0%-l patsientidest anamneesis südamepuudulikkus. Keskmine eGFR lähteväärtus oli 85,2 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ja 7,4% patsientidest oli eGFR-i lähteväärtus $< 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ning 30,3%-l patsientidest oli mikro- või makroalbuminuuria (uriini albumiini/kreatiniini suhe vastavalt [UACR] ≥ 30 kuni $\leq 300 \text{ mg}/\text{g}$ või $> 300 \text{ mg}/\text{g}$).

Enamik patsiente (98%) tarvitasid enne uuringut ühte või enamat diabeediravimit, sealhulgas metformiini (82%), insuliini (41%) ja sulfonüüluuread (43%).

Esmased liitlulemusnäitajad olid aeg esimese kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või isheemilise insuldini (MACE) ja aeg esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarse surmani. Teised tulemusnäitajad olid renaalne liitlulemusnäitaja ja suremus kõikidel põhjustel.

Tõsised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

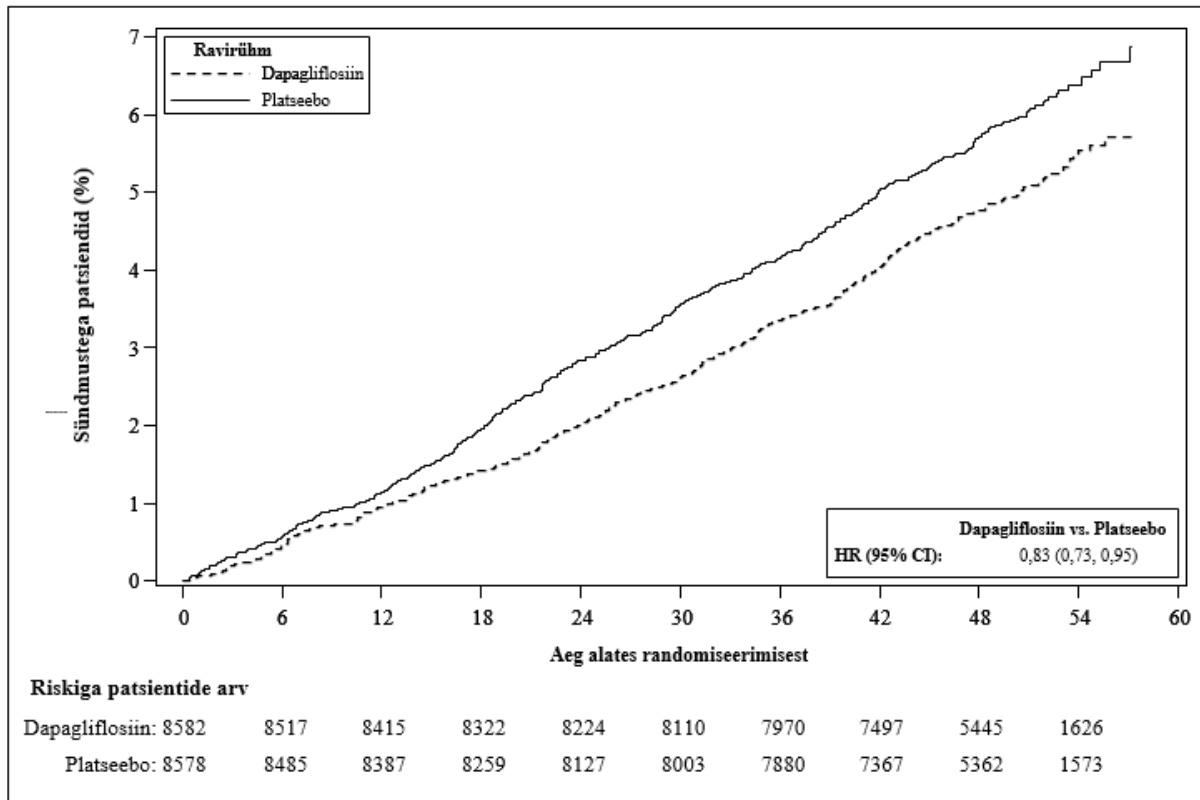
10 mg dapaglifloosiin oli kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti või isheemilise insuldi liitlulemusnäitaja suhtes platseeboga samaväärne (ühepoolne $p < 0,001$).

Südamepuudulikkus või kardiovaskulaarne surm

10 mg dapaglifloosiin oli südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või kardiovaskulaarse surma liitlulemusnäitaja suhtes parem kui platseebo (joonis 1). Ravitoime erinevuse tingisid hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu, kuid mitte kardiovaskulaarsed surmad (joonis 2).

Dapaglifloosiini ravikasulikkust võrreldes platseeboga täheldati nii kardiovaskulaarse haigusega kui ka ilma selleta patsientide hulgas ning see oli põhilistes alarühmades, sh vanuse, soo, neerufunktsiooni (eGFR) ja piirkonna järgi sarnane.

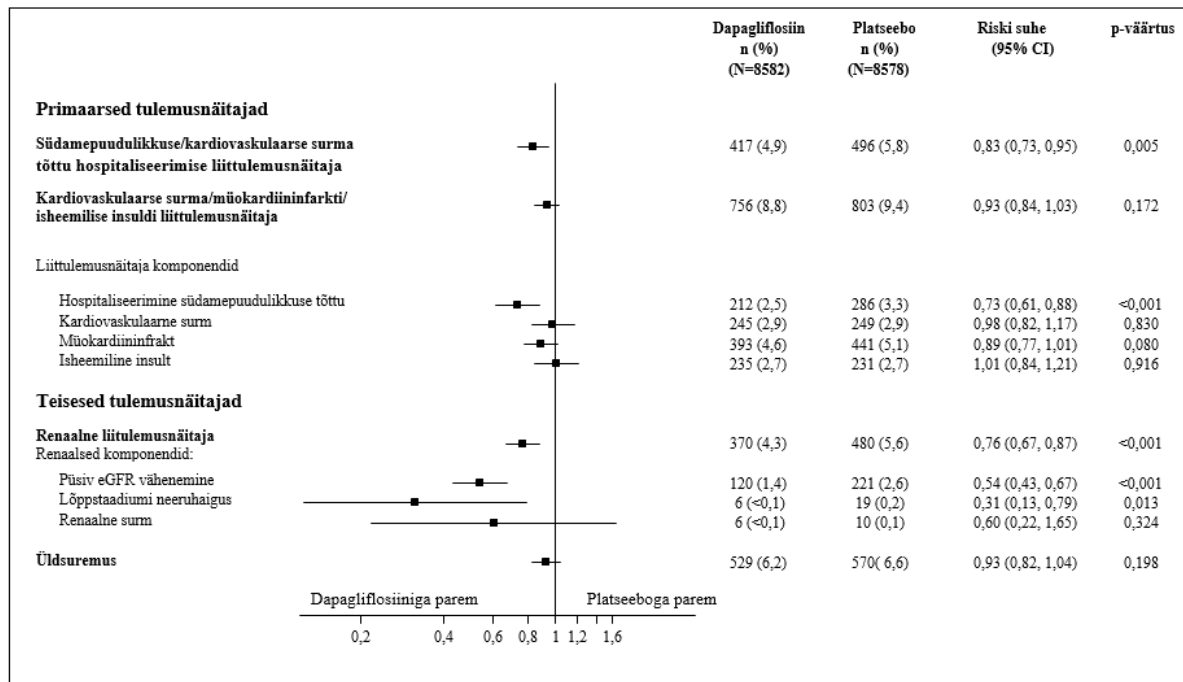
Joonis 1. Aeg esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarse surmani



Riskiga patsientide arv (*patients at risk*) on arvestatud perioodi alguses.
HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall

Primaarsete ja sekundaarsete tulemusnäitajate tulemused on välja toodud joonisel 2. Dapagliflosiini paremust võrreldes platseeboga ei täheldatud MACE ($p = 0,172$) osas. Kontrollkatse käigus ei uuritud renaalset liitulemusnäitajat ja üldsuresumust.

Joonis 2. Esmaste ja teiseste liitulemusnäitajate ning nende komponentide ravitoimed



Renaalne liittulemusnäitaja: püsiv kinnitatud eGFR-i vähenemine $\geq 40\%$ kiiruseni $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ja/või lõppstaadiumi neeruhaigus (dialüüs ≥ 90 päeva või neerusiirdamine, püsiv kinnitatud eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja/või renaalne või kardiovaskulaarne surm.

P-väärtused on kahepoolsed. P-väärtused on teiseste tulemusnäitajate ja üksikute komponentide osas nominaalsed. Aja analüüsimiseks esimese juhuni kasutati Coxi proportsionaalset riskimudelit. Üksikute komponentide esmaste juhtude arv on iga komponendi tegelik arv ja ei suurenda liittulemusnäitaja sündmuste arvu.

CI = usaldusintervall

Nefropaatia

Dapaglifloosin vähendas kinnitatud püsiva eGFR-i vähenemise, lõppstaadiumi neeruhaiguse, renaalse või kardiovaskulaarse surma liitsündmuste esinemissagedust. Rühmadevahelise erinevuse tingis renaalsete sündmuste komponendi vähenemine; püsiv eGFR vähenemine, lõppstaadiumi neeruhaigus ja renaalne surm (joonis 2).

Nefropaatia (püsiv eGFR vähenemine, lõppstaadiumi neeruhaigus ja renaalne surm) tekke aja riskitiheduste suhe oli 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dapaglifloosini puhul võrreldes platseeboga.

Lisaks vähendas dapaglifloosin püsiva albuminuuria uut teket (riskitiheduste suhe 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) ja põhjustas suuremat makroalbuminuuria vähenemist (riskitiheduste suhe 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) võrreldes platseeboga.

Neerukahjustus

Mõõdukas neerukahjustus CKD 3A (eGFR ≥ 45 kuni $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Dapaglifloosin

Dapaglifloosini efektiivsust hinnati eriuuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli ≥ 45 kuni $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ja kellel oli tavapärase raviga ebapiisav glükeemiline kontroll. Ravi dapaglifloosiniga ravi tõi võrreldes platseeboga kaasa HbA1c ja kehamassi vähenemise (tabel 5).

Tabel 5. Dapaglifloosini platseeboga kontrollitud uuringu tulemused 24. nädalal diabeediga patsientidel, kelle eGFR on ≥ 45 kuni $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

	Dapaglifloosin ^a	Platseebo ^a
	10 mg	
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Algtase (keskmine)	8,35	8,03
Muutus algtasemest ^b	-0,37	-0,03
Erinevus platseebost ^b	-0,34*	
(95% CI)	(-0,53, -0,15)	
Kehamass (kg)		
Algtase (keskmine)	92,51	88,30
Protsentuaalne muutus algtasemest ^c	-3,42	-2,02
Protsentuaalne muutuse erinevus platseebost ^c	-1,43*	
(95% CI)	(-2,15, -0,69)	

^a Metformiin või metformiinvesinikkloriid olid osa tavapärasest ravist 69,4% dapaglifloosini- ja 64,0% platseeborühma patsientidel.

^b Algväärtusele kohandatud vähimruudu keskmine

^c Tuletatud algväärtusele kohandatud vähimruudu keskmisest

* $p \leq 0,001$

24. nädalal näitas ravi dapaglifloosiiniga vähenemist paastuglukoosis $-1,19$ mmol/l ($-21,46$ mg/dl) võrreldes platseebo $-0,27$ mmol/l ($-4,87$ mg/dl) ja istuva asendi süstoolse vererõhus $-4,8$ mmHg võrreldes platseebo $-1,7$ mmHg ($p < 0,05$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Qtemiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: saksagliptiini ja dapaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjutanud kliiniliselt olulisel viisil see, kas neid manustati fikseeritud annuste kombinatsioonina või eraldi saksagliptiini ja dapaglifloosiini annustena.

Järgnevalt on iseloomustatud saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni farmakokineetilisi omadusi, välja arvatud juhul, kui on lisatud, et andmed on saadud saksagliptiini või dapaglifloosiini manustamisel.

Qtern 5 mg/10 mg tableti ning 5 mg saksagliptiini ja 10 mg dapaglifloosiini tablettide bioekvivalentsus on tõestatud tervetele tühja kõhuga isikutele ühekordse annuse manustamise järgselt. Dapaglifloosiini, saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi farmakokineetika on samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni manustamine koos rasvarohke toiduga vähendab dapaglifloosiini C_{max} -i kuni 35% ja pikendab T_{max} -i ligikaudu 1,5 tundi, aga ei muuda AUC-d võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Toidu mõju saksagliptiinile ei täheldatud. Seda ravimit võib manustada koos toiduga või ilma.

Koostoimed teiste ravimitega

Saksagliptiini/dapaglifloosiini kombinatsioon: saksagliptiini/dapaglifloosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni ja teiste ravimite koostoimeid ei ole uuritud. Uuringuid on tehtud eraldi mõlema toimeainega.

Saksagliptiin: *in vitro* uuringutes ei inhibeerinud saksagliptiin ja selle peamine metaboliit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6, 2C9 või 3A4.

Dapaglifloosiin: *in vitro* uuringutes ei inhibeerinud dapaglifloosiin tsütokroom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega indutseerinud CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Seega ei muuda dapaglifloosiin eeldatavasti nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate samal ajal manustatavate ravimite metaboolset kliirensit.

Imendumine

Saksagliptiin: saksagliptiin imendus suukaudsel manustamisel tühja kõhuga kiiresti, saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabus vastavalt 2 ning 4 tunni (T_{max}) pärast. Saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi C_{max} ning AUC väärtused suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annuse astmelise suurendamisega; selline proportsionaalsus annusega võrreldes oli täheldatav kuni 400 mg annuseni. Pärast saksagliptiini ühekordse 5 mg suukaudse annuse manustamist tervetele isikutele olid saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi keskmised AUC väärtused plasmas vastavalt 78 ng/h/ml ja 214 ng/h/ml. Vastavad plasma C_{max} väärtused olid vastavalt

24 ng/ml ja 47 ng/ml. Saksagliptiini C_{\max} ja AUC isikutevahelised varieeruvuskoeffitsiendid olid alla 12%.

Dapaglifloosin: dapaglifloosin imendus suukaudsel manustamisel kiiresti ja hästi. Dapaglifloosiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{\max}) saavutati tavaliselt 2 tundi pärast tühja kõhuga manustamist. Pärast üks kord ööpäevas dapaglifloosiini 10 mg annuste manustamist oli dapaglifloosiini C_{\max} ja AUC_T väärtuste geomeetiline keskmine tasakaalukontsentratsioonis vastavalt 158 ng/ml ning 628 ng/h/ml. Pärast dapaglifloosiini 10 mg annuse manustamist oli dapaglifloosiini suukaudne absoluutne biosaadavus 78%.

Jaotumine

Saksagliptiin: saksagliptiin ja selle peamine metaboliit seonduvad *in vitro* inimese seerumis valkudega ebaolulisel määral. Seega ei muuda erinevate haigusseisundite (nt neeru- või maksakahjustus) korral esineda võivad vere valgusisalduse muutused eeldatavasti saksagliptiini dispositsiooni. Saksagliptiini keskmine jaotusruumala oli 205 l.

Dapaglifloosin: dapaglifloosin seondub ligikaudu 91% ulatuses valkudega. Erinevate haigusseisundite (nt neeru- või maksakahjustus) korral valkudega seondumine ei muutunud. Dapaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonis oli 118 l.

Biotransformatsioon

Saksagliptiin: saksagliptiini biotransformatsiooni vahendavad peamiselt ensüümid tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptiini peamine aktiivne metaboliit, 5-OH-saksagliptiin, on samuti selektiivne, pöörduv, võistlev DPP-4 inhibiitor, saksagliptiinist poole nõrgem.

Dapaglifloosin: dapaglifloosin metaboliseerub ulatuslikult, andes saaduseks peamiselt dapaglifloosiini 3-O-glükuroniidi, mis on inaktiivne metaboliit. Dapaglifloosiini 3-O-glükuroniid ega teised metaboliidid ei mõjuta glükoosisisalduse vähenemist. Dapaglifloosiini 3-O-glükuroniidi moodustumine toimub maksas ja neerudes leiduva ensüümi UGT1A9 vahendusel ning CYP-vahendatud biotransformatsioon oli inimesel vähemoluline kliirensi rada.

Eritumine

Saksagliptiin: saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi keskmised terminaalset poolväärtusajad ($t_{1/2}$) plasmas on vastavalt 2,5 tundi ja 3,1 tundi ning keskmine DPP-4 inhibitsiooni $t_{1/2}$ plasmas oli 26,9 tundi. Saksagliptiin eirub nii neerude kui ka maksa kaudu. Pärast ühekordset 50 mg ^{14}C -saksagliptiini annust eritus uriiniga 24% annusest saksagliptiinina, 36% peamise metaboliidina ja 75% koguradioaktiivsuseks. Saksagliptiini keskmine renaalne kliirens (~ 230 ml/min) oli suurem kui keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (~ 120 ml/min), mis viitab mõningasele aktiivsele renaalsele eritumisele.

Dapaglifloosin: pärast ühekordse 10 mg suukaudse dapaglifloosiini annuse manustamist tervetele isikutele oli dapaglifloosiini keskmine terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) plasmas 12,9 tundi. Intravenoosselt manustatud dapaglifloosiini keskmine süsteemne kogukliirens oli 207 ml/min. Dapaglifloosin ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, muutumatul kujul dapaglifloosiini sisaldub selles vähem kui 2%.

Lineaarsus

Saksagliptiin: saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi C_{\max} -i ja AUC väärtused suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annusega. Korduval üks kord ööpäevas annustamisel ei täheldatud ühegi annuse juures märgatavat saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi kuhjumist. 14-päevasel annustamisel vahemikus 2,5 mg kuni 400 mg üks kord ööpäevas ei sõltunud saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi kliirens annusest ega ajast.

Dapaglifloosin: dapaglifloosiini ekspositsioon suurenes proportsionaalselt dapaglifloosiini annuse astmelise suurendamisega vahemikus 0,1...500 mg ja selle farmakokineetika ei muutunud kuni 24-nädalasel korduval üks kord ööpäevas manustamisel.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Saksagliptiin: pärast ühekordset saksagliptiini annust kreatiini kliirensi alusel klassifitseeritud kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (või lõppstaadiumis neeruhaigusega) isikutele olid saksagliptiini keskmised AUC väärtused vastavalt 1,2 ja kuni 2,1 ning 4,5 korda suuremad kui normaalse neerufunktsiooniga osalejate AUC väärtused. Samuti olid suurenenud 5-OH-saksagliptiini AUC väärtused. Neerukahjustuse aste ei mõjutanud saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi C_{max} -i.

Dapaglifloosin: tasakaalukontsentratsiooni juures (20 mg dapaglifloosiini üks kord ööpäevas 7 päeva) oli 2. tüüpi suhkurtõve ja kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (määratud ioheksooli plasmakliirensi alusel) patsientidel dapaglifloosiini keskmine süsteemne ekspositsioon vastavalt 32%, 60% ja 87% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga 2. tüüpi suhkurtõvega isikutel. Tasakaalukontsentratsiooni juures oli 24 tunni jooksul uriiniga erituva glükoosi kogus tugevas sõltuvuses neerufunktsioonist ning 2. tüüpi suhkurtõve ja normaalse neerufunktsiooni, kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega osalejatel eritus uriiniga ööpäevas vastavalt 85 g, 52 g, 18 g ja 11 g glükoosi. Hemodialüüsi mõju dapaglifloosiini ekspositsioonile ei ole teada.

Maksakahjustus

Saksagliptiin: tervete isikutega võrreldes olid kerge (Child-Pugh' klass A), mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega isikutel saksagliptiini ekspositsioonid vastavalt 1,1, 1,4 ja 1,8 korda suuremad ning BMS-510849 (saksagliptiini metaboliit) ekspositsioonid vastavalt 22%, 7% ja 33% väiksemad.

Dapaglifloosin: tervete sobitatud kontrollisikutega võrreldes olid kerge või mõõduka (Child-Pugh' klassid A ja B) maksakahjustusega isikutel dapaglifloosiini keskmine C_{max} ja AUC vastavalt kuni 12% ning 36% suuremad. Neid erinevusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Tervete sobitatud kontrollisikutega võrreldes olid raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega isikutel dapaglifloosiini keskmine C_{max} ja AUC vastavalt 40% ning 67% suuremad.

Eakad

Saksagliptiin: eakatel patsientidel (65...80 aasta vanused) oli saksagliptiini AUC ligikaudu 60% suurem kui noorematel patsientidel (18...40 aasta vanused). Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks, seega ei soovitata saksagliptiini annust kohandada üksnes vanuse järgi.

Dapaglifloosin: kuni 70-aastastel isikutel ei ole ekspositsioon kliiniliselt olulisel määral suurem ainult vanuse tõttu. Siiski võib eeldada ekspositsiooni suurenemist vanusega seotud neerufunktsiooni halvenemise tõttu. Puuduvad piisavad andmed, et teha järeldusi ekspositsiooni kohta vanematel kui 70-aastastel patsientidel.

Sugu

Saksagliptiin: naistel olid saksagliptiini süsteemse ekspositsiooni väärtused ligikaudu 25% suuremad. Saksagliptiini farmakokineetikas meestel ja naistel kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

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

Rass

Saksagliptiin: saksagliptiini kui ravimi üksikkomponendi kohta esitatud populatsiooni farmakokineetika aruandes ei leitud rassist olevat statistiliselt olulist ühismuutajat saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi näiva kliirensiga.

Dapaglifloosin: süsteemses ekspositsioonis ei olnud valge, musta ja aasia rassi vahel kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kehakaal

Saksagliptiin: kehakaal mõjutas saksagliptiini ekspositsiooni vähe ja kliiniliselt ebaolulisel määral. Naistel olid saksagliptiini süsteemse ekspositsiooni väärtused ligikaudu 25% suuremad, seda erinevust ei peetud siiski kliiniliselt oluliseks.

Dapaglifloosin: leiti, et kehakaalu tõustes dapaglifloosiini ekspositsioon väheneb. Järelikult võib väikese kehakaaluga patsientidel olla mõnevõrra suurem ekspositsioon ja suure kehakaaluga patsientidel mõnevõrra väiksem ekspositsioon. Neid ekspositsiooni erinevusi ei peetud siiski kliiniliselt olulisteks.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Saksagliptiini ega dapaglifloosiini mittekliinilistes uuringutes ei ole farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse konventsionaalsete uuringute alusel ilmnenud erilist ohtu inimesele.

Saksagliptiin tekitas makaakide (*Cynomolgus*) väljaulatuvatel kehaosadel (saba, sõrmed ja varbad, munandid ja/või nina) pöörduvaid nahakahjustusi (koorikuid, haavandumist ja nekroosi). Kahjustuste puhul oli täheldatavat toimet mitteavaldav tase NOEL (*no effect level*, NOEL) vastavalt üks ja kaks korda suurem kui inimesel saavutatav ekspositsioon saksagliptiinile ja selle peamisele metaboliidile inimesele soovitatava annuse RHD (*recommended human dose*, RHD) korral, mis on 5 mg ööpäevas. Nahakahjustuste kliiniline tähtsus on teadmata ja inimestel ei ole nahakahjustusi täheldatud.

Kõikidel katseloomade liikidel on kokkupuutel RHD-st seitse või rohkem korda suurema annusega leitud immuunsusega seotud toimeid, nagu minimaalne mitteprogresseeruv põrna, lümfisõlmede ja luuüdi lümfoidne hüperplaasia, millega ei kaasnenud negatiivseid tagajärgi.

Kui NOEL ületas neli ja kaks korda RHD-ga inimesel saavutatava ekspositsiooni saksagliptiinile, avaldusid koertel toksilised toimed seedetraktile, sealhulgas verine/limane väljaheide ja enteropaatia. Mõju järglaste kehakaalule täheldati kuni 92. ja 120. postnataalse päevani (vastavalt emastel ja isastel kutsikatel).

Reproduktiivne ja arengutoksilisus

Toimeid fertiilsusele täheldati isas- ja emasrottidel saksagliptiini suurte, ilmseid toksilisuse nähtusid põhjustavate annuste kasutamisel. Rottidel või küülikutel ei olnud saksagliptiin üheski hinnatud annuses teratogeenne. Suurtes annustes põhjustas saksagliptiin rottidel loote vaagna luustumise vähenemist (arengupeatust) ja vähendas loote kehakaalu (emasloomale toksilise toime olemasolul), kui saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi NOEL oli vastavalt 303 ja 30 korda suurem kui RHD-ga inimesel saavutatav ekspositsioon. Küülikutel piirdusid saksagliptiini toimed väikeste luustikumuutustega, mida täheldati ainult emasloomale toksiliste annuste juures (NOEL vastavalt 158 ja 224 korda suurem kui RHD-ga saavutatav inimese ekspositsioon saksagliptiinile ja selle peamisele metaboliidile). Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas saksagliptiin emasloomale toksilistes annustes järglaste kehakaalu vähenemist, saksagliptiini ja selle metaboliidi NOEL oli vastavalt 488 ja 45 korda suurem kui RHD-ga saavutatav ekspositsioon inimesel. Mõju järglaste kehakaalule täheldati kuni 92. ja 120. postnataalse päevani (vastavalt emastel ja isastel).

Dapaglifloosiini otsene manustamine võõrutatud noorrottidele, kaudne ekspositsioon tiinuse hilises faasis (mis vastab inimese neerufunktsiooni küpsemise järgi raseduse teisele ja kolmandale trimestrile) ning imetamise ajal on kõik seotud järglaste neeruvaagna ja -torukeste dilatatsiooni suurema esinemissageduse ja/või raskusastmega.

Noorloomade uuringus, kus dapaglifloosiini annustati noortele rottidele alates 21. postnataalsest päevast kuni 90. postnataalse päevani, täheldati kõigi annusetasemete juures neeruvaagna ja -torukeste dilatatsiooni (koos annusest sõltuva neerude massi ja makroskoopilise suurenemisega); katsetatud

väikseima annuse korral ületas rotipoeegade plasmakontsentratsioon maksimaalse inimesele soovitatava annuse ≥ 15 korda. Noorloomadel täheldatud neeruvaagna ja -tuubulite dilatatsioonid ei pöördunud ligikaudu ühekuulise taastumisperioodi kestel täielikult.

Emasloomadele annustati dapaglifloosiini alates 6. gestatsioonipäevast kuni 21. postnataalse päevani ning pojad olid kaudselt eksponeeritud *in utero* ja imetamise ajal. Ravitud emaste täiskasvanud järglastel täheldati neeruvaagna dilatatsiooni esinemissageduse või raskusastme suurenemist, kuigi vaid suurimate katsetatud annuste korral (emaslooma ja poja dapaglifloosiini ekspositsioonid vastavalt 1415 ja 137 korda suuremad kui maksimaalse RHD-ga saavutatavad väärtused inimesel). Täiendav arengutoksiline toime piirdus annusest sõltuva järglaste kehakaalu vähenemisega, mida täheldati ainult annuste juures, mis olid ≥ 15 mg/kg ööpäevas (poegade ekspositsioon ≥ 29 korda suurem kui maksimaalse RHD-ga saavutatavad väärtused inimesel). Toksilisus emasloomale oli täheldatav ainult suurimate katsetatud annuste korral ning piirdus mööduva kehakaalu vähenemise ja annustamise ajaks vähenenud toidu tarbimisega. Arengutoksilisuse NOEL on seotud emaslooma süsteemse ekspositsiooniga, mis ületab 19-kordselt maksimaalse RHD-ga inimesel saavutatavad väärtused.

Küülikutel tehtud embrüonaal-fetaalse arengu uuringutes ei põhjustanud dapaglifloosiin üheski katsetatud annuses maternaalset toksilisust ega arengutoksilisi toimeid; suurim katsetatud annus vastas maksimaalsest RHD-st 1191 korda suuremale süsteemsele ekspositsioonile. Rottidel ei olnud dapaglifloosiin ei lootele surmava ega teratogeense toimega ekspositsiooni juures, mis ületas maksimaalse RHD kuni 1441 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Laktoos
Magneesiumstearaat (E470b)
Dentaalne ränidioksiid (E551)

Polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Makrogool (3350)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC-Alu blister

Pakendi suurused: 14, 28 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistrites.

Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1108/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1108/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1108/003 98 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1108/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. juuli 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. mai 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

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**

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

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

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Rootsi

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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qtern, 5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
saksagliptiin/dapaglifloosin

2. TOIMEAINETE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab saksagliptiinvesinikkloriidi, mis vastab 5 mg saksagliptiinile, ja dapaglifloosinpropanoandiolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapaglifloosinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega 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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1108/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1108/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1108/003 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1108/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

qtern 5 mg/10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qtern, 5 mg/10 mg tabletid
saksagliptiin/dapaglifloosin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qtern, 5 mg/10 mg tabletid
saksagliptiin/dapaglifloosin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Qtern, 5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid saksagliptiin/dapaglifloosin

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 Qtern ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Qterni võtmist
3. Kuidas Qterni võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Qterni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Qtern ja milleks seda kasutatakse

Qtern sisaldab toimeaineid saksagliptiini ja dapaglifloosiini. Need kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks diabeediravimiteks. Neid ravimeid võetakse suu kaudu suhkurtõve korral.

Qterni kasutatakse täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad) suhkurtõve raviks, mida nimetatakse 2. tüüpi suhkurtõveks. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, ei tooda teie kõhunääre piisavas koguses insuliini või ei suuda teie organism toodetavat insuliini korralikult kasutada. See põhjustab suurenenud suhkrusisaldust veres. Qternis sisalduvad kaks erinevalt toimivat toimeainet aitavad veres suhkrusisaldust kontrolli all hoida ja viia liigse suhkru organismist uriiniga välja.

Qterni kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks, kui:

- saksagliptiin või dapaglifloosin üksi koos metformiini ja/või sulfonüüluureaga ei suuda suhkurtõbe kontrolli all hoida;
- teid juba ravitakse saksagliptiini ja dapaglifloosiiniga eraldi tablettidena. Arst võib paluda teil üle minna selle ravimi kasutamisele.

Tähtis on, et te järgiksite arsti, apteekri või meditsiiniõe nõuandeid dieedi ja füüsilise aktiivsuse osas.

2. Mida on vaja teada enne Qterni võtmist

Qterni ei tohi võtta:

- kui olete saksagliptiini, dapaglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on olnud raske allergiline reaktsioon mõnele muule sarnasele ravimile (nt. DPP-4 inhibiitoritele nagu sitagliptiin, linagliptiin, alogliptiin või SGLT-2 inhibiitoritele nagu kanaglifloosin, empaglifloosin), mida te veresuhkru kontrolli all hoidmiseks võtate.

Ärge võtke Qterni, kui mis tahes eespool nimetatust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Qterni võtmist ja ravi ajal oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on või on olnud kõhunäärme haigus, mida nimetatakse pankreatiidiks. Pankreatiidi võimalikud nähud on loetletud lõigus 4;
- kui te võtate vererõhku langetavaid ravimeid (hüpertensioonivastased ravimid) ja teil on varem esinenud madalat vererõhku (hüpotensioon). Rohkem teavet on allpool lõigus „Muud ravimid ja Qtern”;
- kui teil on veres väga kõrge glükoosisisaldus, mis võib põhjustada dehüdreerumist (liiga suure hulga vedeliku kadu organismist). Dehüdratatsiooni võimalikud nähud on loetletud 4. lõigu alguses. Enne Qterni võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb neid sümptomeid;
- kui teil on või tekib iiveldus, te oksendate või teil on palavik või te ei suuda süüa ega juua. Need seisundid võivad põhjustada dehüdratatsiooni (vedelikukaotust). Arst võib soovitada teil Qterni võtmine katkestada kuni paranemiseni, et vältida dehüdratatsiooni;
- kui teil on mõõdukas või raske maksaprobleem;
- kui teil esineb kehakaalu kiire kaotus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, tugev janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus lõhn hingeõhul, magus või metalli maitse suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil, võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on harvaesinev, kuid raske ja vahel eluohtlik seisund suhkurtõve korral, mis tekib kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on tõusnud ja mis on nähtav analüüsides. Diabeetilise ketoatsidoosi risk võib tõusta pikemal paastumisel, alkoholi liigkasutamisel, veetustumisel, insuliini annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu;
- kui teil on 1. tüüpi diabeet, mille korral organismis ei toodeta insuliini. Qterni ei tohi kasutada selle haiguse raviks;
- kui teil on või on esinenud tõsine ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon) või on tekkinud kahtlus selle esinemisele. Raske allergilise reaktsiooni nähud on loetletud lõigus 4;
- kui teil esineb sageli kuseteede infektsioone;
- kui teil on kunagi olnud raske südamehaigus;
- kui teil on südamepuudulikkus või mingid riskitegurid, mille tõttu võib tekkida südamepuudulikkus, näiteks probleemid neerudega. Arst selgitab teile, millised on südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid. Sümptomid võivad olla (aga ei pruugi nendega piirduda) süvenev õhupuudus, kiire kehakaalu tõus ja tursed jalalabadel. Kui teil ilmneb ükskõik milline neist sümptomitest, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele;
- kui teil on tugev liigesevalu;
- kui teie keha nakkustele vastupanuvõime on nõrgenenud, näiteks kui te põete haigust nagu AIDS või te olete läbinud elundi siirdamise;
- kui te võtate veresuhkrusisaldust vähendavaid ravimeid, näiteks sulfonüüluureaid (vt „Muud ravimid ja Qtern“).

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te ei ole milleski kindel), rääkige enne Qterni võtmist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Diabeetilised nahakahjustused (näiteks villid või haavandid) on diabeedi korral sagedased tüsistused. Nii saksagliptiini kui dapagliflosiini eraldi manustamisel (vt lõik 4) on esinenud löövet. Soovitav on järgida arsti või meditsiiniõe antud soovitusi naha hoolduse kohta. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda Qterni võtmine lõpetada.

Nagu kõikide suhkurtõve patsientide puhul, on väga oluline, et te kontrollite regulaarselt oma jalgu ja hooldate neid nii, nagu teile on soovitanud meditsiinitöötaja.

Kui teil tekivad samal ajal 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 raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Neerutalitlus

Enne Qterni võtmise alustamist tuleb kontrollida teie neerusid. Selle ravimi võtmise ajal kontrollib arst teie neerutalitlust üks kord aastas või sagedamini, kui teie neerutalitlus väheneb.

Uriinianalüüsid

Qterni toimeviisi tõttu on selle ravimi võtmise ajal uriinianalüüs glükoosi suhtes positiivne.

Lapsed ja noorukid

Qtern ei ole soovitatav alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest selle kasutamist neil patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Qtern

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on öelda oma arstile:

- kui te võtate vett väljaajavaid ravimeid (diureetikume). Arst võib soovitada teil Qterni võtmise lõpetada. Organismi liiga suure vedelikukaotuse võimalikud nähud on loetletud 4. lõigu alguses.
- kui te võtate veresuhkruisaldust vähendavaid ravimeid, nagu sulfonüüluurea (näiteks glimepiriid). Arst võib vähendada teie teise ravimi annust, et ennetada madala veresuhkru taseme tekkimist (hüpoglükeemia).
- Kui te kasutate järgmisi toimeaineid sisaldavaid ravimeid, mis võivad mõjutada Qterni lagundamist teie kehas. Arst võib paluda teil veresuhkru taset sagedamini kontrollida nende ravimite kasutamise ajal:
 - karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin. Neid võidakse kasutada krampihoogude ärahoidmiseks või kroonilise valu puhul;
 - deksametasoon – steroidravim. Seda võidakse kasutada erinevate kehaosade ja elundite põletike raviks;
 - rifampitsiin. See on selliste nakkuste nagu näiteks tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum;
 - ketokonasool. Seda võidakse kasutada seennakkuste raviks;
 - diltiaseem. Seda kasutatakse valude ravimiseks südame piirkonnas (valu rinnus) ja vererõhu langetamiseks.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te ei ole milleski kindel), rääkige enne Qterni võtmist oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Kui te jääte rasedaks, tuleb teil selle ravimi kasutamine lõpetada, sest Qtern ei ole raseduse ajal soovitatav. Pidage oma arstiga nõu, kuidas raseduse ajal veresuhkru taset kõige paremini kontrolli all hoida.

Ärge kasutage Qterni, kui te imetate last. Ei ole teada, kas see ravim eritub inimese rinnapiima. Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui te soovite last imetada või kui te imetate last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Qtern ei peaks mõjutama teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui te tunnete selle ravimi võtmise ajal peapööritust, ärge juhtige autot ega kasutage mingeid tööriistu ega masinaid. Selle ravimi kasutamine koos teise ravimiga, mis vähendab teie veresuhkru taset, näiteks sulfonüüluurea, võib põhjustada liiga väikest suhkruisaldust veres (hüpoglükeemia). See võib põhjustada selliseid

sümptomeid nagu värisemist, higistamist ja muutusi nägemises ning võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Qtern sisaldab laktoosi

Qtern sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Qtern sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Qterni võtta

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

Kui palju ravimit võtta

- Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt alla poole klaasi veega.
- Võite tableti võtta koos toiduga või ilma.
- Võite tableti võtta mis tahes ajal. Püüdke see siiski võtta iga päev ühel ja samal ajal. See aitab teil tableti võtmist paremini meeles pidada.

Arst võib teile määrata teisi ravimeid veresuhkru langetamiseks. Pidage meeles, et võtaksite teist ravimit / teisi ravimeid täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. See aitab saavutada parimat tulemust teie tervisele.

Dieet ja füüsiline aktiivsus

Suhkurtõve kontrolli all hoidmiseks tuleb ka selle ravimi võtmise ajal järgida dieeti ja olla füüsiliselt aktiivne. Niisiis on tähtis järgida arsti, apteekri või meditsiiniõe nõuandeid dieedi ja füüsilise aktiivsuse kohta. Eriti tähtis on Qterni võttes jätkata diabeetikute kehakaalu langetava dieedi järgimist.

Kui te võtate Qterni rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem Qterni tablette kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke kaasa ravimipakend.

Kui te unustate Qterni võtta

Mida teha, kui te unustate tableti võtta.

- Kui annuse võtmiseks ettenähtud ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, võtke Qterni annus kohe, kui see teile meenub. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui annuse võtmiseks ettenähtud ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, jätke annus vahele. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset Qterni annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Qterni võtmise

Ärge lõpetage Qterni võtmist arstiga nõu pidamata. Ilma selle ravimita võib teie vere suhkruisaldus suurenedada.

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.

Lõpetage Qterni võtmine ja minge kohe arsti juurde, kui märkate mõnda järgmistest rasketest kõrvaltoimetest.

- **Raske allergiline reaktsioon (anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem)**, esineb harva (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st), sümptomid võivad olla:
 - lööve;
 - kõrgemad laigud nahal (kublad);
 - näo, huulte, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamisraskusi.

Arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni vastu ja diabeedi raviks mõne teise ravimi.

- **Kõhunäärme põletik (pankreatiit)**, esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st): tugev ja püsiv valu kõhus, mis võib ulatuda selga; samuti iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku märgid.

- **Dehüdratatsioon (organism kaotab liiga palju vedelikku)**, esineb aeg-ajalt
Need on dehüdratatsiooni nähud:
 - väga kuiv või kleepuv suu, tugev janutunne;
 - tugev unisus või väsimustunne;
 - uriinierituse vähenemine või puudumine;
 - kiirenenud südamelöögid.

- **Kuseteede infektsioon**, esineb sageli (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st).
Need on raske kuseteede infektsiooni nähud:
 - palavik ja/või külmavärinad;
 - põletustunne urineerimise ajal;
 - valu seljas või küljes.

Kuigi see on ebatavaline, võib juhtuda, et märkate oma uriinis verd. Sel juhul rääkige sellest kohe oma arstile.

- **Madal veresuhkrisaldus (hüpoglükeemia)**, esineb väga sageli (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st), kui kasutada koos teiste diabeediravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat.

Need on hüpoglükeemia nähud:

- värisemine, higistamine, tugev ärevustunne, kiirenenud südamelöögid;
- näljatunne, peavalu, muutused nägemises;
- meeleolumuutus või segasustunne.

Teie arst räägib teile, kuidas ravida hüpoglükeemiat ja mida teha, kui tekivad ülalkirjeldatud nähud.

- **Diabeetiline ketoatsidoos**, esineb harva.
Need on diabeetilise ketoatsidoosi tunnused (vt ka lõik 2 'Hoiatused ja ettevaatusabinõud'):
 - ketokehade taseme tõus teie uriinis või veres;
 - kiire kehakaalu kaotus;
 - iiveldus või oksendamine;
 - kõhuvalu;
 - tugev janu;
 - kiire ja sügav hingamine;
 - segasus;
 - ebatavaline unisus või väsimus;
 - magus lõhn hingeõhus; magus või metallimaitse suus või ebatavaline uriini- või higilõhn.

See seisund võib tekkida sõltumata teie veresuhkru tasemest. Teie arst võib otsustada ajutiselt või täielikult lõpetada teie ravi Qterniga.

- **Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit** ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede raske infektsioon), tekib väga harva (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).

Lõpetage Qterni võtmine ja minge kohe arsti juurde, kui märkate mõnda ülalnimetatud rasketest kõrvaltoimetest.

Muud kõrvaltoimed, kui Qterni võtta üksi või kombinatsioonis metformiiniga:

Väga sage:

- Ülemiste hingamisteede infektsioonid, sealhulgas:
 - infektsioon rindkere ülaosas või kopsudes;
 - infektsioon ninakõrvalkoobastes (siinustes), millega kaasneb valu ja täistunne põskede ning silmade taga (sinusiit);
 - nina või neelu põletik (nasofarüngiit) (nähud võivad olla nohu või kurguvalu);

Sage

- suguelundite infektsioon (soor) peenisel või tupes (nähud võivad olla ärritus, sügelus, ebatavaline voolus või lõhn);
- seljavalu;
- tavalisest suurem uriinieritus või sagenenud urineerimisvajadus;
- muutused vere kolesterooli- ja rasvasisalduses (nähtav analüüsides);
- punaste vereliblede arvu tõus veres (nähtav analüüsides);
- kreatiiniini kliirensi vähenemine (nähtav analüüsides) ravi alguses;
- pearinglus;
- väsimus;
- tugev liigesevalu (artralgia);
- kõhuvalu ja seedehäire (düspepsia);
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- mao- või soolepõletik, tavaliselt nakkusest põhjustatud (gastroenteriit);
- peavalu, lihaskiire (müalgia);
- oksendamine, põletik maos (gastriit);
- lööve.

Aeg-ajalt

- janu tunne;
- kõhukinnisus;
- öised ärkamised urineerimisvajaduse tõttu;
- suukuivus;
- kehakaalu langus;
- kreatiiniinisalduse suurenemine (nähtav laboratoorsetes vereanalüüsides) ravi alguses;
- uureasisalduse suurenemine (nähtav laboratoorsetes vereanalüüsides);
- nahalööve, sealhulgas kõrgeenenud kublad, nahaärritus või ebameeldiv sügelus;
- raskused erektsiooni saavutamise või säilitamisega (erektsioonihäired);
- seeninfektsioon;
- ülitundlikkusreaktsioonid;
- sügelus suguelundite piirkonnas (vulvovaginaalne sügelus) või ebamugavustunne urineerimisel.

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 Qterni säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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 Qtern sisaldab

- Toimeained on saksagliptiin ja dapaglifloosin.
Üks Qtern 5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab saksagliptiinvesinikkloriidi, mis vastab 5 mg saksagliptiinile, ja dapaglifloosinpropanoatmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapaglifloosinile.
- Teised koostisosad on:
 - tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460i), naatriumkroskarmelloos (E468) (vt lõik 2 „Qtern sisaldab naatriumi“), laktoos (vt lõik 2 „Qtern sisaldab laktoosi“), magneesiumstearaat (E470b), dentaalne ränidioksiid (E551).
 - polümeerikate: polü(vinüülalkohol) (E1203), makrogool (3350), titaandioksiid (E171), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).
 - trükivärv: šellak, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Qtern välja näeb ja pakendi sisu

Qtern 5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepruunid kuni pruunid, kaksikkumerad, 0,8 cm ümmargused, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sinise tindiga trükitud „5/10“ ja teisele küljele „1122“.

Qtern 5 mg/10 mg tabletid on müügil alumiiniumblistris 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tableti kaupa kalenderblistris ja 30 õhukese polümeerikattega tableti kaupa blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

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

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 654 9600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tel: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8553 26000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

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>