

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit
Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Yksi tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa dapagliflotsiinia.

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Yksi tabletti sisältää 1 000 mg metformiinihydrokloridia, saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 48 mg (vedetöntä) laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti (tabletti)

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Beigenvärisen, kaksoiskupera, 11 x 21 mm, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "3005".

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Vihreä, kaksoiskupera, 11 x 21 mm, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "3002".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Qtrilmet on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville vähintään 18-vuotiaille aikuisille:

- parantamaan glukoositasapainoa, kun metformiinilla sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä ja joko saksagliptiinilla tai dapagliflotsiinilla ei saavuteta riittävän hyvää glukoositasapainoa
- kun potilasta hoidetaan jo metformiinilla, saksagliptiinilla ja dapagliflotsiinilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tabletti sisältää kiinteän annoksen metformiinia, saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia (ks. kohta 2). Jos Qtrilmet-valmisteesta ei ole saatavilla sopivaa vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina säädellysti vapauttavan yhdistelmävalmisteen sijasta.

Qtrilmet-valmisteen suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg metformiinia / 5 mg saksagliptiinia / 10 mg dapagliflotsiinia.

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja joko saksagliptiinin tai dapagliflotsiinin yhdistelmällä

Potilaille annetaan Qtrilmet-valmistetta kokonaisvuorokausiannos, joka vastaa 5 mg:aa saksagliptiinia, 10 mg:aa dapagliflotsiinia ja entuudestaan käytössä olevaa metformiinin kokonaisvuorokausiannosta tai sitä lähinnä olevaa terapeuttisesti asianmukaista annosta. Annos otetaan kahtena tablettina suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan päivästä, aterian yhteydessä.

Vaihto erillisistä metformiini-, saksagliptiini- ja dapagliflotsiinitableteista

Potilaille, jotka vaihtavat erilliset metformiinitabletit, 5 mg:n saksagliptiinitabletit ja 10 mg:n dapagliflotsiinitabletit Qtrilmet-valmisteseen, käytetään entuudestaan käytössä olevaa metformiinin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin vuorokausiannosta tai metformiinin sitä lähinnä olevaa terapeuttisesti asianmukaista annosta. Annos otetaan kahtena tablettina suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan päivästä, aterian yhteydessä.

Vaihto välittömästi vapautuvasta metformiinista säädellysti vapautuvaan metformiiniin

Välittömästi vapautuvasta metformiinista säädellysti vapautuvaan metformiiniin siirtyvien potilaiden on saatava Qtrilmet-annoksesta entuudestaan käytössä oleva annos metformiinia tai sitä lähinnä oleva terapeuttisesti asianmukainen annos (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Unohtuneet annokset

Jos potilas unohtaa ottaa päivittäisen annoksen ja seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, unohtunut annos otetaan heti. Jos potilas unohtaa ottaa päivittäisen annoksen ja seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, unohtunut annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla (≥ 65 vuotta) heikentyneen munuaisten toiminnan todennäköisyys kasvaa, joten tämän lääkevalmisteen käytössä iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaisten toimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin ehkäisemiseksi etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tähän lääkevalmisteseen liittyvä tilavuusvajeen riski on myös otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta tällä lääkevalmisteella on vähän, hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Qtrilmet-annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta, GFR 60–89 ml/min.

GFR on arvioitava ennen metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaisten toiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Tätä lääkevalmistettä ei pidä käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden GFR on < 60 ml/min (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2). Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen potilaille, joiden GFR on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistettä ei saa käyttää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Qtrilmet-annos otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan päivästä aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien ruuansulatuskanavan haittojen vähentämiseksi. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Tämän lääkkeen inaktiiviset aineet poistuvat toisinaan ulosteen mukana pehmeänä, hydratoituneena massana, joka saattaa muistuttaa alkuperäistä tablettia.

4.3 Vasta-aiheet

Qtrilmet on vasta-aiheinen, jos potilaalla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, aiemmin ilmennyt minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjän (DPP-4:n estäjän) tai minkä tahansa natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n estäjän (SGLT2:n estäjän) aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio, kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki tai angioedeema (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.1).
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- diabeettisen kooman esivaihe (prekooma) (ks. kohta 4.4)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaisten toimintaan, kuten:
 - o nestehukka
 - o vaikea infektio
 - o sokki
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
 - o sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
 - o hiljattain sairastettu sydäninfarkti
 - o sokki
- maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä Qtrilmet-valmisteen käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaisten toimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden [NSAID]) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyyppiöireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia.

Tilan edessä kehittyä kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava Qtrilmet-valmisteen käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhte.

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l. Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalien voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukosipitoisuudesta riippumatta.

Qtrilmet-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Qtrilmet-hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen Qtrilmet-hoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyyppi 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2-hoidon aikana eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Turvallisuutta ja tehoa tyyppi 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä Qtrilmet-valmistetta pidä käyttää tyyppi 1 diabetesta sairastaville potilaille. Dapagliflotsiinilla tehdyissä tyyppi 1 diabetesta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa diabeettista ketoasidoosia ilmeni yleisenä haittavaikutuksena.

Munuaisten toiminnan seuranta

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhashormoniarvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiini-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden GFR on < 60 ml/min). Tämän vuoksi Qtrilmet-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden GFR on < 60 ml/min). Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Metformiini erittyy munuaisten kautta, ja kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminta on arvioitava:

- ennen tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- ennen sellaisten lääkevalmisteiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa, ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.5)
- vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun GFR-arvot lähenevät kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ja iäkkäillä potilailla. Hoito on keskeytettävä, jos munuaisten toiminta heikkenee niin, että GFR on < 60 ml/min.

Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja tämä hoito on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaisten toimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

Munuaistoiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailla yleistä ja oireetonta. Erityinen varovaisuus on tarpeen tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa huonontua, esim. verenpainelääkitystä, diureettihoitoa tai tulehduskipulääkitystä aloitettaessa.

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyytitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Dapagliflotsiinin vaikutusmekanismin vuoksi Qtrilmet lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on nestehukan riski (saavat esimerkiksi loop-diureetteja) (ks. kohta 4.5) tai joilla on nestehukka esimerkiksi akuutin sairauden vuoksi (kuten akuutti maha-suolikanavasairaus, johon liittyy pahoinvointia, oksentelua tai ripulia).

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyytitasapainon seuranta suositellaan, kun Qtrilmet-valmistetta käytävällä potilaalla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan. Tämän lääkevalmisteen käytön tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaalle on kerrottavat akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten pitkittyneestä voimakkaasta vatsakivusta. Tämän lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä, jos epäillään haimatulehdusta. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, jos akuutti haimatulehdusdiagnoosi varmistuu. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Saksagliptiinin markkinoilletulon jälkeen spontaaneissa haittavaikutusraporteissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Markkinoilletulon jälkeisistä välilihan nekrotisoivan faskiitin (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä

(ks. kohta 4.8). Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aritusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomatkaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Qtrilmet-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava.

Yliherkkyysoireet

Saksagliptiinin markkinoilletulon jälkeen spontaaneissa raporteissa ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu saksagliptiinin käytön yhteydessä seuraavia haittavaikutuksia: vakavat yliherkkyysoireet, kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki ja angioedeema. Jos vakavaa yliherkkyysoirettä epäillään, Qtrilmet-hoito on lopetettava, tapahtuma on arvioitava ja on aloitettava vaihtoehtoinen diabeteshoito (ks. kohta 4.8).

Virtsatieinfektio

Hoito SGLT2:n estäjillä suurentaa virtsatieinfektioiden riskiä (ks. kohta 4.8). Potilas, jolla on virtsatieinfektioiden oireita ja merkkejä, on tutkittava, ja potilasta on hoidettava viipymättä, jos se on aiheellista.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen dapagliflotsiinia ja muita SGLT2:n estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu sairaalahoitoa vaatineita vakavia virtsatieinfektioita, kuten urosepsista ja pyelonefriittia. Sen vuoksi pyelonefriittia tai urosepsista hoidettaessa on harkittava hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla heikentyneen munuaisten toiminnan todennäköisyys kasvaa ja nestehukan riski saattaa olla suurentunut. Lisäksi iäkkäitä potilaita hoidetaan todennäköisemmin verenpainelääkkeillä, jotka saattavat aiheuttaa nestehukkaa ja/tai muuttaa munuaisten toimintaa [esim. angiotensiinikonvertaasin estäjät (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin (tyypin 1) salpaajat (ATR-salpaajat)]. Sen vuoksi munuaisten toiminta ja nestehukan riski on otettava huomioon ennen Qtrilmet-hoidon aloittamista. Kaikkien potilaiden munuaisten toiminnan seurannasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan ja munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla (ks. kohta 4.8).

Ihosairaudet

Saksagliptiinilla tehdyissä ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu haavaisia ja nekroottisia iholeesioita apinoiden raajoissa (ks. kohta 5.3). Iholeesioiden esiintyvyyden suurenemista ei havaittu saksagliptiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. DPP-4:n estäjien ryhmään kuuluvien lääkeaineiden käytön yhteydessä on niiden markkinoilletulon jälkeen raportoitu ihottumaa. Ihottumaa on todettu myös tämän lääkevalmisteen haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8). Siksi suositellaan ihomuutosten, kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman, seuranta diabeetikkojen rutiinihoidon mukaisesti.

Sydämen vajaatoiminta

NYHA-luokkien I–II potilaiden hoidosta dapagliflotsiinilla on vähän kokemusta, eikä dapagliflotsiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ole lainkaan kokemusta NYHA-luokkien III–IV potilaista. NYHA-luokkien III–IV potilaiden hoidosta saksagliptiinilla on vähän kokemusta.

SAVOR-tutkimuksessa sairaalajaksojen lukumäärä sydämen vajaatoiminnan vuoksi suureni hieman saksagliptiinihoitoryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna, vaikka syy-yhteyttä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Tarkemmassa analyysissä NYHA-luokissa ei todettu vaikutuseroja.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Qtrilmet-valmistetta käytetään potilaille, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, kuten aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta tai kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille on kerrottava sydämen vajaatoiminnan tyypillisistä oireista ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näistä oireista välittömästi.

Nivelkipu

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä DPP-4:n estäjiä koskevissa raporteissa on ilmoitettu nivelkipua, joka saattaa olla vaikea-asteista (ks. kohta 4.8). Potilaiden oireet lievittyivät lääkevalmisteen käytön keskeyttämisen jälkeen ja osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito aloitettiin uudelleen samalla tai muulla DPP-4:n estäjällä. Oireet saattavat ilmaantua nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen tai vasta pitkän hoitajakson jälkeen. Jos potilaalla ilmenee vaikeaa nivelkipua, hoidon jatkamista on harkittava yksilöllisesti.

Immuunipuutteiset potilaat

Immuunipuutteisia potilaita, kuten potilaita, joille on tehty elinsiirto, tai potilaita, joilla on todettu ihmisen immuunivajeoireyhtymä, ei ole tutkittu saksagliptiinin kliinisessä tutkimusohjelmassa. Qtrilmet-valmisteen teho- ja turvallisuusprofiileja näiden potilaiden osalta ei ole selvitetty.

Alaraajojen amputaatiot

Käynnissä olevissa toisella SGLT2:n estäjällä tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaalle ohjeita rutiininomaisesta ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta.

Samanaikainen käyttö insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa

Sekä saksagliptiini että dapagliflatsiini voivat erikseen suurentaa hypoglykemian riskiä, kun niitä käytetään yhdessä insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen (sulfonyyliurean) kanssa. Hypoglykemiaa ei ilmene pelkkää metformiinia tavanomaisissa olosuhteissa saavilla potilailla, mutta sitä voi ilmetä, kun metformiinia käytetään samanaikaisesti muiden glukoosipitoisuutta pienentävien lääkeaineiden kanssa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun niitä käytetään samanaikaisesti Qtrilmet-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Leikkaushoito

Qtrilmet-hoito on taudottava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaisten toiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen saattaa johtaa varjoaineen aiheuttamaan nefropatiaan, joka saa aikaan metformiinin kertymistä elimistöön ja suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Qtrilmet-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaisten toiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriittiarvon suurenemista (ks. kohta 4.8), ja tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Dapagliflotsiinin toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimäärityksen tulos on positiivinen.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitatsonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), Qtrilmet-valmisteen käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman suurentuneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitatsonilla.

Käyttö voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa

CYP 3A4:n induktorien, kuten glukokortikoidien, beeta2-agonistien, diureettien, karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin, fenytoiinin tai rifampisiinin, samanaikainen käyttö saattaa heikentää Qtrilmet-valmisteen glukoosipitoisuutta pienentävää vaikutusta. Glukoositasapainoa on seurattava, erityisesti aluksi, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP 3A4/5:n induktorin kanssa (ks. kohta 4.5).

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, koska SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty kullakin yksittäisellä Qtrilmet-valmisteen vaikuttavalla aineella.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Metformiinin, tämän lääkevalmisteen vaikuttavan aineen, vuoksi alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.4). Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.

Jodivarjoaineet

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen saattaa johtaa varjoaineen aiheuttamaan nefropatiaan, joka saa aikaan metformiinin kertymistä elimistöön ja suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Qtrilmet-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaisten toiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Glukokortikoideilla (sekä systeemisesti että paikallisesti käytettäessä), beeta2-agonisteilla ja diureeteilla on luonnostaan verensokeriarvoja suurentava vaikutus. Potilaalle on ilmoitettava asiasta, verensokeriarvojen seuranta on tehostettava etenkin tällaisten lääkevalmisteiden käytön alkuvaiheissa, ja potilasta on seurattava glukoositasapainon heikkenemisen tai hypoglykemian varalta. Verensokeriarvoja pienentävän lääkevalmisteen annosta on tarvittaessa muutettava sekä toisen lääkevalmisteen käytön aikana että sen käytön lopettamisen yhteydessä.

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaisten toimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi (COX) II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaisten toiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Diureetit

Dapagliflotsiini saattaa lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja dehydraation ja hypotension riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Saksagliptiini ja dapagliflotsiini voivat erikseen suurentaa hypoglykemian riskiä, kun niitä käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen kanssa. Hypoglykemiaa ei ilmene pelkkää metformiinia tavanomaisissa olosuhteissa saavilla potilailla, mutta sitä voi ilmetä, kun metformiinia käytetään samanaikaisesti muiden glukoosipitoisuutta pienentävien lääkeaineiden kanssa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun niitä käytetään samanaikaisesti Qtrilmet-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Metformiini

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

Saksagliptiini

Saksagliptiinin metabolia on ensisijaisesti sytokromi P450 3A4/5 (CYP 3A4/5) -välitteinen.

Dapagliflotsiini

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UDP-glukuronosyylitransferaasi) 1A9 -entsyymin (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset metformiiniin, saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin

Metformiini

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Saksagliptiini

Saksagliptiinin antoa samanaikaisesti muiden CYP 3A4/5:n induktorien kuin rifampisiinin (kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin pienentää saksagliptiinin pitoisuutta ja suurentaa sen päämetaboliitin pitoisuutta plasmassa. Glukoositasapainoa on seurattava huolellisesti, kun saksagliptiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP 3A4/5:n induktorin kanssa.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5:n induktorin, rifampisiinin, kanssa pienensi saksagliptiinin C_{\max} -arvoa 53 % ja AUC-arvoa 76 %. Rifampisiinilla ei ollut vaikutusta altistukseen aktiiviselle metaboliitille eikä plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon antovälin aikana (ks. kohta 4.4).

Saksagliptiinin samanaikainen anto keskivahvan CYP 3A4/5:n estäjän, diltiatseemin, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{\max} -arvoa 63 % ja AUC-arvon 2,1-kertaiseksi, ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 44 % ja 34 %. Nämä farmakokineettiset vaikutukset eivät ole kliinisesti merkityksellisiä eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5:n estäjän, ketokonatsolin, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{\max} -arvoa 62 % ja AUC-arvon 2,5-kertaiseksi, ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 95 % ja 88 %. Nämä farmakokineettiset vaikutukset eivät ole kliinisesti merkityksellisiä eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa dapagliflotsiini, metformiini, glibenklamidi, pioglitatsoni, digoksiini, diltiatseemi, simvastatiini, omepratsoli, antasidit tai famotidiini eivät merkittävästi muuttaneet saksagliptiinin eivätkä sen päämetaboliitin farmakokinetiikkaa.

Dapagliflotsiini

Kun rifampisiinia (uridiini-5'- difosfaattiglukuronyylitransferaasin [UGT:n] ja CYP 3A4/5:n induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, systeemisen altistuksen (AUC) dapagliflotsiinille havaittiin pienentyneen 22 %, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (kuten karbamatsepiinin, fenytoiinin ja fenobarbitaalin) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen systeemisen dapagliflotsiinaltistuksen havaittiin suurentuneen 55 %, mutta kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu.

Saksagliptiini, metformiini, pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklooritiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät merkittävästi muuttaneet dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Metformiinin, saksagliptiinin tai dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Metformiini

Orgaanisten kationien kuljettajaproteiinit (OCT)

Metformiini on sekä OCT1- että OCT2-kuljettajaproteiinien substraatti.

Metformiinin samanaikainen käyttö

- OCT1:n estäjien (kuten verapamiilin) kanssa saattaa pienentää metformiinin tehoa
- OCT1:n induktorien (kuten rifampisiinin) kanssa saattaa lisätä metformiinin imeytymistä maha-suolikanavasta ja suurentaa sen tehoa
- OCT2:n estäjien (kuten simetidiinin, dolutegraviirin, ranolatsiinin, trimetopriimin, vandetanibin ja isavukonatsolin) kanssa saattaa vähentää metformiinin poistumista munuaisten kautta ja siten suurentaa metformiinin pitoisuutta plasmassa
- sekä OCT1:n että OCT2:n estäjät (kuten kritsotiniibi ja olaparibi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja poistumiseen munuaisten kautta.

Sen vuoksi etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti metformiinin kanssa, sillä metformiinin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Saksagliptiini

Saksagliptiini ei merkittävästi muuttanut dapagliflotsiinin, metformiinin, glibenklamidin (CYP 2C9:n substraatti), pioglitatsonin ([merkittävä] CYP 2C8:n ja [heikompi] CYP 3A4:n substraatti), digoksiinin (P-glykoproteiinin substraatti), simvastatiinin (CYP 3A4:n substraatti), yhdistelmäehkäisytabletin vaikuttavien aineiden (etinyyliestradiolin ja norgestimaatin), diltiatseemin tai ketokonatsolin farmakokinetiikkaa.

Dapagliflotsiini

Terveillä tutkittavilla pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan saksagliptiinin, metformiinin, pioglitatsonin ([merkittävä] CYP 2C8:n ja [heikompi] CYP3A4:n substraatti), sitagliptiinin, glimepiridin (CYP 2C9:n substraatti), hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-glykoproteiinin substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP 2C9:n substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin 20 mg:n kerta-annoksen ja simvastatiinin (CYP 3A4:n substraatti) samanaikainen käyttö suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentuneita simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistuksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen tai sen komponenttien (metformiinihydrokloridin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin) käyttöä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Saksagliptiinilla tehdyissä eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuus suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Rotilla tehdyissä dapagliflotsiinia koskevissa tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen. Metformiinilla tehtyjen eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että lääkeaineella olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Qtrilmet-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Tämän lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä, jos raskaus havaitaan.

Jos potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, tätä lääkevalmistetta ei suositella hänelle diabeteksen hoitoon. Sen sijaan suositellaan insuliinihoitoa verensokeriarvojen pitämiseen mahdollisimman normaaleina poikkeaviin verensokeriarvoihin liittyvän sikiön epämuodostumien riskin pienentämiseksi.

Imetys

Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ei tiedetä, erittyvätkö saksagliptiini ja dapagliflotsiini ja/tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu saksagliptiinin ja/tai sen metaboliitin erittyvän maitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imetyissä jälkeläisissä (ks. kohta 5.3).

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tämän lääkevalmisteen tai sen komponenttien (metformiinihydrokloridin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin) vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Saksagliptiinin suurilla annoksilla havaittiin olevan vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Nämä annokset aiheuttivat ilmeisiä myrkytyksen merkkejä (ks. kohta 5.3). Millään tutkitulla

dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Qtrilmet-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita on otettava huomioon, että saksagliptiinilla tehdyissä tutkimuksissa on raportoitu ilmenneen heitehuimausta. Potilaita on varoitettava myös hypoglykemian riskistä, kun tätä lääkevalmistetta käytetään samanaikaisesti muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa (kuten insuliinin ja sulfonyyliureoiden kanssa).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja Qtrilmet-valmisteen haittavaikutuksia olivat ylähengitystieinfektiot (hyvin yleisiä), hypoglykemia, kun valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa (hyvin yleinen), ruuansulatuskanavan oireet (hyvin yleisiä) ja virtsatieinfektiot (yleisiä). Diabeettista ketoasidoosia saattaa ilmetä harvoin ja maitohappoasidoosia hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Metformiinin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhteiskäytön turvallisuusprofiili vastaa yksittäisillä komponenteilla havaittuja haittavaikutuksia.

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusanalyysi perustuu yhdistettyyn analyysiin, joka sisälsi kolme enintään 52 viikon pituista lumekontrolloitua vaiheen 3 kliinistä tutkimusta 1 169 potilaalla, joista 492 sai yhdistelmää, jonka muodostivat 5 mg saksagliptiinia, 10 mg dapagliflotsiinia ja metformiini (ks. kohta 5.1). Muut turvallisuustiedot sisältävät kliiniset tutkimukset, turvallisuustutkimukset myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja yksittäisistä komponenteista markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset. Taulukossa 1 on esitetty Qtrilmet-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\ 000$, $< 1 / 1\ 000$), hyvin harvinainen ($\geq 1/100\ 000$, $< 1 / 10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Qtrilmet-valmisteelle ilmoitettujen haittavaikutusten yhteenveto

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen ^A | Melko harvinainen ^B | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|---------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------------|---|--|
| Infektiot | Ylähengitystieinfektio ¹ | Virtsatieinfektio ^{#1,2} , vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaaliinfektiot ^{#3} , gastroenteriitti ^D | Sieni-infektio [#] | | Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) ^{#,C,7} |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyysoireet ^{1,C} | Anafylaktiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki ^{1,C} | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen^A | Melko harvinainen^B | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|--|--|--|--|--|--|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hypoglykemia ^{D#¶} (yhdessä sulfonyyliurean kanssa käytettynä) | Dyslipidemia ^{#4} | Nestehukka [#] , jano [#] | Diabeettinen ketoasidoosi ^{#, H, 7} | Maitohappoasidoosi [§] , B ₁₂ -vitamiinin puutos [§] |
| Hermosto | | Päänsärky [¶] , heitehuimaus [¶] | | | |
| Ruoansulatuselimistö | Maha-suolikanavaoireet ^{§, F} | Dyspepsia ^{D□} , gastriitti ^{D□} , makuhäiriö [§] | Ummetus [#] , suun kuivuus [#] , haimatulehdus ^{¶C} | | |
| Maksa ja sappi | | | | | Maksan toimintahäiriöt [§] , hepatiitti [§] |
| Munuaiset ja virtsatie | | Dysuria [#] , polyuria ^{#D, 5} | Nokturia [#] , munuaisten vajaatoiminta [#] | | |
| Iho ja ihonalainen kudus | | Ihottuma ^{#¶6} | Ihotulehdus ^{¶C} , kutina ^{¶C} , nokkosihottuma ^{¶C} | Angioedeema ^{¶C} | Punoitus [§] |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Nivelkipu [□] , selkäkipu [#] , lihaskipu ^{D□} | | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Erektiohäiriö [□] , sukupuolielinten kutina [#] , vulvo-vaginaalinen kutina [#] | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Väsytys ^{¶D} , perifeerinen turvotus ^{¶D} | | | |
| Tutkimukset | | Pienentynyt munuaisten kreatiniini-puhdistuma [#] , hematokriitin kohoaminen ^{#E} | Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen [#] , veren ureapitoisuuden suureneminen [#] , painon lasku [#] | | |

Dapagliflotsiinille ilmoitettu haittavaikutus.

¶ Saksagliptiinille ilmoitettu haittavaikutus.

§ Metformiinille ilmoitettu haittavaikutus.

□ Saksagliptiinin ja metformiinin samanaikaiselle käytölle ilmoitettu haittavaikutus.

^A Haittavaikutukset, makuhäiriötä lukuun ottamatta, joita ilmoitettiin yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä vähintään 2 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää, tai jos haittavaikutuksia oli ilmoitettu alle 2 %:lla tutkittavista yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä, ne perustuivat yksittäisistä komponenteista saatuihin tietoihin.

^B Kaikkien melko harvinaisten haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuivat yksittäisistä komponenteista saatuihin tietoihin.

- C Haittavaikutus on peräisin saksagliptiiniin tai dapagliflotsiinin myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan tiedoista.
- D Haittavaikutuksia ilmoitettiin vähintään 2 %:lla tutkittavista jommankumman lääkeaineen yksittäisen käytön yhteydessä ja vähintään 1 %:lla enemmän kuin lumelääkkeellä, mutta ei yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä.
- E Yli 55 %:n hematokriittiarvoja ilmoitettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella hoidetuista tutkittavista 1,3 %:lla verrattuna lumelääkettä saaneilla ilmoitettuun 0,4 %:iin.
- F Ruuansulatuskanavan oireita (ilmoitettuja termejä olivat muun muassa pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus) esiintyy tiheimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.
- G Pitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B₁₂-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B₁₂-vitamiinin puutokseen. Tämä etiologia on syytä ottaa huomioon, jos potilaalla ilmenee megaloblastianemiaa.
- H Ilmoitettu dapagliflotsiinilla tehdyssä kardiovaskulaarisia tuloksia koskevassa tutkimuksessa, johon osallistui tyyppi 2 diabetesta sairastavia potilaita. Esiintymistiheys perustuu vuotuisen esiintyvyyteen.
 - 1 Ylähengitystieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit: nenänielun tulehdus, influenssa, ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, nuha, poskiontelotulehdus, bakteerin aiheuttama nielutulehdus, nielurisatulehdus, akuutti nielurisatulehdus, kurkunpäättulehdus, viruksen aiheuttama nielutulehdus ja viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio.
 - 2 Virtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit: virtsatieinfektio, *Escherichia colin* aiheuttama virtsatieinfektio, pyelonefriitti ja eturauhastulehdus.
 - 3 Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot sisältävät seuraavat suositellut termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, balanopostiitti, genitaalialueen sieni-infektio, vaginaalinen infektio ja vulvovaginiitti.
 - 4 Dyslipidemia sisältää seuraavat suositellut termit: dyslipidemia, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia.
 - 5 Polyuria sisältää seuraavat suositellut termit: polyuria ja pollakisuria.
 - 6 Ihottumaa on ilmoitettu saksagliptiiniin ja dapagliflotsiinien markkinoilletulon jälkeisessä käytössä. Dapagliflotsiinien kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut suositellut termit esiintymistiheyden mukaisesti: ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyäinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, vesirakkulainen ihottuma ja punoittava ihottuma.
 - 7 Ks. kohta 4.4.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä hypoglykemian kokonaisilmaantuvuus (kaikki ilmoitetut tapahtumat, mukaan lukien ne, joissa keskuslaboratoriossa mitattu paastoglukoosiarvo oli $\leq 3,9$ mmol/l), oli 2,0 % dapagliflotsiinia 10 mg ja saksagliptiinia 5 mg sekä metformiinia saaneilla tutkittavilla (yhdistelmähoito), 0,6 % saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja 2,3 % dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa saksagliptiiniin, dapagliflotsiinien ja metformiinin yhdistelmää joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä verrattiin insuliiniin ja metformiinin yhdistelmään joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä, hypoglykemian yleinen ilmaantuvuus potilailla, jotka eivät saaneet taustahoitona sulfonyyliureaa, oli 12,7 % yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ja 33,1 % insuliinia saaneilla potilailla. Kahdessa 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joissa yhdistelmähoitoa verrattiin glimepiridiin (sulfonyyliurea), hypoglykemian kokonaisilmaantuvuus oli ensimmäisessä tutkimuksessa 4,2 % yhdistelmähoitoa saaneilla, 27,9 % glimepiridin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla ja 2,9 % dapagliflotsiinien ja metformiinin yhdistelmää saaneilla. Toisessa tutkimuksessa kokonaisilmaantuvuus oli 18,5 % yhdistelmähoitoa saaneilla ja 43,1 % glimepiridin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla.

Nestehukka

Yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä nestehukkaan liittyvät tapahtumat (matala verenpaine, dehydraatio ja hypovolemia) kuvastivat dapagliflotsiiniin liittyviä haittatapahtumia ja niitä ilmoitettiin kahdella (0,4 %) tutkittavista, jotka saivat saksagliptiiniin, dapagliflotsiinien ja metformiinin yhdistelmää [vakava haittatapahtuma (pyörtyminen) ja haittatapahtuma (vähentynyt virtsaneritys)], ja

kolmella (0,9 %) tutkittavista, jotka saivat dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää [kaksi haittatapahtumaa (pyörtyminen) ja yksi matalan verenpaineen tapaus].

Heikentynyt munuaisten toiminta

Metformiinin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Qtrilmet-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 2,0 % saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla, 1,8 % saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla ja 0,6 % dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla tutkittavilla. Tutkittavilla, joilla oli munuaisten heikentyneeseen toimintaan liittyviä haittatapahtumia, todettiin pienemmät keskimääräiset eGFR-arvot lähtötilanteessa (61,8 ml/min / 1,73 m²) koko potilasjoukkoon verrattuna (93,6 ml/min / 1,73 m²). Suurin osa tapahtumista katsottiin vaikeusasteeltaan ei-vakaviksi, lieviksi tai keskivaikeiksi ja ne korjaantuivat. Keskimääräisen eGFR:n muutos lähtötilanteeseen nähden oli viikolla 24 -1,17 ml/min / 1,73 m² saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, -0,46 ml/min / 1,73 m² saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 0,81 ml/min / 1,73 m² dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä.

Dapagliflotsiini: Kreatiniinipitoisuuden suurenemiseen liittyviä haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun dapagliflotsiinia on annettu yksittäisenä komponenttina. Kreatiniinipitoisuuden suureneminen jatkuvan hoidon aikana oli yleensä ohimenevää, tai arvot korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Yhdistetyn turvallisuusanalyysin ilmoitetut haittavaikutukset vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot kuvastivat dapagliflotsiinin turvallisuusprofiilia. Genitaali-infektiohaittavaikutuksia ilmoitettiin 3,0 %:lla tutkittavista saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, 0,9 %:lla tutkittavista saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 5,9 %:lla tutkittavista dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä. Useimmat genitaali-infektioihin liittyvät haittavaikutukset ilmoitettiin naisilla (84 % tutkittavista, joilla ilmeni genitaali-infektio, oli naisia), ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ilmenivät vain kerran ja useimmat potilaat jatkoivat hoitoa.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Fournier'n gangreenin tapauksia on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen potilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä, dapagliflotsiini mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

Dapagliflotsiinilla tehdyssä kardiiovaskulaarisia tuloksia koskevassa tutkimuksessa, johon osallistui 17 160 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes, ja jossa altistusajan mediaani oli 48 kuukautta, ilmoitettiin yhteensä kuusi Fournier'n gangreenin tapausta, yksi dapagliflotsiiniryhmässä ja viisi lumelääkeryhmässä.

Diabeettinen ketoasidoosi

Dapagliflotsiinilla tehdyssä kardiiovaskulaarisia tuloksia koskevassa tutkimuksessa, jossa altistusajan mediaani oli 48 kuukautta, diabeettisen ketoasidoosin tapahtumia ilmoitettiin 27 potilaalla dapagliflotsiinia (10 mg) saaneiden ryhmässä ja 12 potilaalla lumelääkeryhmässä. Tapahtumat jakautuivat tasaisesti koko tutkimusjaksolle. 27:stä dapagliflotsiiniryhmän potilaasta, joilla ilmeni diabeettisen ketoasidoosin tapahtumia, 22 sai tapahtuman ilmetessä samanaikaisesti insuliinia. Diabeettisen ketoasidoosin taustalla olevat syyt olivat sellaisia kuin tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden populaatiossa on odotettavissa (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

Yhdistetyssä turvallisuutta koskevassa analyysissä virtsatieinfektioita ilmeni yhtä usein kolmessa hoitoryhmässä: 5,7 %:lla potilaista saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden

ryhmässä, 7,4 %:lla potilaista saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja 5,6 %:lla potilaista dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä. Yhdellä potilaalla saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ilmeni vakava haittatapahtuma, pyelonefriitti, ja hän keskeytti hoidon. Useimmat virtsatieinfektioihin liittyvät haittatapahtumat ilmoitettiin naisilla (81 % tutkittavista, joilla ilmeni virtsatieinfektio, oli naisia), ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ilmenivät vain kerran ja useimmat potilaat jatkoivat hoitoa.

Maligniteetit

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Yhdistetyssä turvallisuutta koskevassa analyysissä ilmoitettiin pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia kolmella tutkittavalla. Haittatapahtumia olivat muun muassa mahakasvain, haimasyöpä, johon liittyi etäpesäkkeitä maksassa, ja invasiivinen duktaalinen rintakarsinooma, jotka ilmenivät saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä. Kun otetaan huomioon ensimmäisen lääkealtistuksen ja kasvaindiagnoosin välinen lyhyt latenssiaika, syy-yhteyttä mihinkään tiettyyn kasvaintyyppiin pidetään epätodennäköisenä.

Dapagliflotsiini: 21 aktiivi- ja lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa todettiin pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia kokonaisuudessaan saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1 eikä dapagliflotsiinin käyttö kaiken kaikkiaan suurentanut kasvainriskiä. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen ja sitä tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Laboratoriolöydökset

Lymfosyyttimäärän väheneminen

Saksagliptiini: Saksagliptiinihoitoon sisältyneissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lymfosyyttien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä, suunnilleen 100 solua/mikrolitra lumelääkkeeseen nähden. Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo pysyi vakaana, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan. Tähän absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvon pienenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Lipidit

Tiedot yhdistetystä analyysistä, joka sisälsi kolme erillistä saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän hoitoaaroja koskevaa tutkimusta, osoittivat, että kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvoilla on taipumus keskimääräiseen prosentuaaliseen suurenemiseen lähtötilanteeseen nähden (kokonaiskolesteroli 0,4–3,8 %, LDL-kolesteroli 2,1–6,9 % ja HDL-kolesteroli 2,3–5,2 %, pyöritys lähimpään prosentin kymmenesosaan) ja triglyseridiarvoilla on taipumus keskimääräiseen prosentuaaliseen pienenemiseen lähtötilanteeseen nähden (-3,0 – -10,8 %).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kolmen kliinisen tutkimuksen yhdistettyihin turvallisuutta koskeviin tietoihin sisällytetyistä 1 169 tutkittavasta 1 007 tutkittavaa (86,1 %) oli alle 65-vuotiaita, 162 tutkittavaa (13,9 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 tutkittavaa (0,8 %) oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla yleisimmin ilmoitetut haittatapahtumat olivat yleensä vastaavanlaisia kuin alle 65-vuotiailla.

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vähän ja vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta erittäin vähän kokemusta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Saksagliptiini ja sen päämetaboliitti voidaan poistaa hemodialyysillä (23 % annoksesta neljän tunnin aikana). Dapagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu. Metformiinin suuri yliannostus tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Laktaatin ja metformiinin poistaminen elimistöstä onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD25.

Vaikutusmekanismi

Qtrilmet on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kolmea kohonneita verensokeripitoisuuksia pienentävää lääkeainetta. Niiden erilaiset vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan ja parantavat tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan glukoositasapainoa. Nämä lääkeaineet ovat metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeriikseen, saksagliptiini, joka on DPP-4:n estäjä, ja dapagliflotsiini, joka on SGLT2:n estäjä.

Metformiini on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka pienentää kohonneita verensokeripitoisuuksia. Sen vaikutus kohdistuu sekä basaalisiiin että aterianjälkeisiin plasman glukoosipitoisuuksiin. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa. Metformiinilla on kolme mahdollista vaikutusmekanismia: se vähentää maksan glukoosituotantoa, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät; parantaa jonkin verran insuliinieritystä, mikä tehostaa glukoosin perifeeristä soluunottoa ja käyttöä lihaksessa; ja viivästyttää glukoosin imeytymistä suolesta. Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini parantaa solukalvon tiettyjen glukoosinkuljettajaproteiinien (GLUT 1 ja GLUT 4) kuljetuskapasiteettia.

Saksagliptiini on erittäin voimakas (K_i : 1,3 nM), selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP-4:n estäjä. DPP-4-entsyymi vastaa inkretiinihormonien pilkkomisesta. Se lisää insuliinieritystä glukoosista riippuvaisella tavalla pienentäen siten veren glukoosipitoisuuksia paaston ja aterian jälkeen.

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä. Dapagliflotsiini estää suodattuneen glukoosin takaisinimeytymistä munuaistiehyen S1-jaokkeesta pienentäen tehokkaasti veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisella ja insuliinista riippumattomalla tavalla. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosi-arvoja että aterian jälkeisiä glukoosi-arvoja vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. SGLT2:n estämiseen

liittyvä glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan johtaa osmoottiseen diureesiin ja mahdollisesti systolisen verenpaineen alenemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metformiinin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin kiinteäannoksisen yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa arvioitiin viidessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivi-/lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui aikuisia tutkittavia, joilla oli tyypin 2 diabetes. Kaksi lisälääketutkimusta, joissa käytettiin joko dapagliflotsiinia saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä tai saksagliptiinia dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, toteutettiin 24 viikon aikana ja sen jälkeen 28 viikon pituisena jatkohoitajaksona. Yhdessä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin käyttöä metformiinin lisälääkkeenä verrattiin saksagliptiinin tai dapagliflotsiinin käyttöön metformiinin lisälääkkeenä. Hoitoa saksagliptiinilla ja dapagliflotsiinilla verrattiin yhdessä kahdesta supporttiivisesta tutkimuksesta glimepiridiin potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää hoitotasapainoa metformiinilla. Toisessa tutkimuksessa verrattiin saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää glargiini-insuliiniin potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää hoitotasapainoa metformiinihoidolla joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä.

Glukoositasapaino

Dapagliflotsiinin käyttö lisälääkkeenä potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa saksagliptiinilla ja metformiinilla

24 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 28 viikon pituinen jatkovaihe, verrattiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen sekventiaalista lisäämistä saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmään ja lumelääkkeen lisäämistä saksagliptiinin (5 mg) (DPP-4:n estäjä) ja metformiinin yhdistelmään tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa ($HbA_{1c} \geq 7\%$ ja $\leq 10,5\%$). 320 potilasta satunnaistettiin tasan joko hoitoryhmään, jossa tutkittaville annettiin dapagliflotsiinia saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, tai hoitoryhmään, jossa tutkittaville annettiin lumelääkettä, saksagliptiinia ja metformiinia. Demografiset tiedot, tutkittavien ominaispiirteet, sairauden ominaispiirteet ja sairaushistoria olivat suhteessa hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Potilaiden keski-ikä oli 55,1 vuotta ja 54,4 % potilaista oli naisia. Tyypin 2 diabeteksen keskimääräinen kesto ennen tutkimukseen osallistumista oli 7,6 vuotta ja keskimääräinen HbA_{1c} lähtötilanteessa oli 8,2 %. Kaikki potilaat olivat saaneet metformiinia vakaalla annoksella (vähintään 1 500 mg vuorokaudessa) vähintään 8 viikon ajan ennen seulontakäyntiä. 101 potilasta sai DPP4:n estäjän enimmäisannosta vähintään 8 viikon ajan ennen seulontakäyntiä ja siirtyi sen jälkeen käyttämään 5 mg:n saksagliptiiniannosta 8 viikon ajan ennen tutkimuksen alkua. Loput 219 potilasta alkoivat käyttää 5 mg:n saksagliptiiniannosta 16 viikkoa ennen tutkimuksen alkua.

Viikon 24 kohdalla ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin dapagliflotsiinia sekventiaalisesti saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, HbA_{1c} -arvot olivat pienentyneet tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,0001) enemmän kuin ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin lumelääkettä sekventiaalisesti saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä (ks. taulukko 2). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c} -arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti. HbA_{1c} -arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli dapagliflotsiinia ja saksagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä -0,74 % (95 %:n luottamusväli: -0,90, -0,57) ja saksagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä 0,07 % (95 %:n luottamusväli: -0,13, 0,27). Hoitoryhmien välinen ero korjatussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta viikolle 52 oli -0,81 % (95 %:n luottamusväli: -1,06, -0,55).

Saksagliptiinin käyttö lisälääkkeenä potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa dapagliflotsiinilla ja metformiinilla

24 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa saksagliptiinin 5 mg:n annoksen sekventiaalista lisäämistä dapagliflotsiinin (10 mg) ja metformiinin yhdistelmään verrattiin lumelääkkeen lisäämiseen dapagliflotsiinin (10 mg) ja metformiinin

yhdistelmään tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa ($HbA_{1c} \geq 7\%$ ja $\leq 10,5\%$) pelkästään metformiinilla ja dapagliflotsiinilla. 153 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään, jossa saksagliptiinia annettiin dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, ja 162 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään, jossa lumelääkettä annettiin dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä. Demografiset tiedot, tutkittavien ominaispiirteet, sairauden ominaispiirteet ja sairaushistoria olivat suhteessa hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Potilaiden keski-ikä oli 54,6 vuotta ja 52,7 % potilaista oli naisia. Tyyppin 2 diabeteksen keskimääräinen kesto ennen tutkimukseen osallistumista oli 7,7 vuotta ja keskimääräinen HbA_{1c} lähtötilanteessa oli 7,9 %. Potilaat olivat saaneet metformiinia vakaalla annoksella (vähintään 1 500 mg vuorokaudessa) vähintään 8 viikon ajan ennen seurantakäyntiä, ja sen jälkeen heitä hoidettiin metformiinilla ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella 10 viikon ajan ennen tutkimuksen alkua.

Viikon 24 kohdalla ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin saksagliptiinia 5 mg sekventiaalisesti dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, HbA_{1c} -arvot olivat pienentyneet tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,0001) enemmän kuin ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin lumelääkettä sekventiaalisesti dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä (ks. taulukko 2). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c} -arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti. HbA_{1c} -arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä -0,38 % (95 %:n luottamusväli: -0,53, -0,22) ja lumelääkettä ja dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä 0,05 % (95 %:n luottamusväli: -0,11, 0,20). Hoitoryhmien välinen ero korjatussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta viikolle 52 oli -0,42 % (95 %:n luottamusväli: -0,64, -0,20).

Taulukko 2. HbA_{1c} -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 24, pois lukien tiedot satunnaistetuista tutkittavista hätälääkityksen käyttämisen jälkeen – tutkimukset MB102129 ja CV181168

| Teho- parametri | Sekventiaalisesti annettua lisälääkitystä koskevat kliiniset tutkimukset | | | |
|--|--|---|--|---|
| | Tutkimus MB102129 | | Tutkimus CV181168 | |
| | Dapagliflotsiini 10 mg saksagliptiinin 5 mg + metformiinin lisälääkkeenä (N = 160) † | Lumelääke + saksagliptiini 5 mg + metformiini (N = 160) † | Saksagliptiini 5 mg dapa- gliflotsiinin 10 mg + metformiinin lisälääkkeenä (N = 153) † | Lumelääke + dapa- gliflotsiini 10 mg + metformiini (n = 162) † |
| HbA_{1c} (%) viikolla 24* | | | | |
| Lähtötilanne (keskiarvo) | 8,24 | 8,16 | 7,95 | 7,85 |
| Muutos lähtö- tilanteesta (korjattu keskiarvo ‡) (95 %:n luottamusväli) | -0,82 (-0,96, 0,69) | -0,10 (-0,24, 0,04) | -0,51 (-0,63, -0,39) | -0,16 (-0,28, -0,04) |
| Ero vaikutuksessa HbA_{1c} -arvoon Korjattu keskiarvo (95 %:n luottamusväli) p-arvo | -0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001 | | -0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001 | |

* LRM = Toistetut pitkäaikaismittaukset (käyttämällä ennen hätälääkityksen käyttöä saatuja arvoja).

† N on niiden satunnaistettujen lääkettä saaneiden potilaiden määrä, joilla lääkkeen teho oli mitattu lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.

‡ Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7 % tutkimuksessa MB102129 ja tutkimuksessa CV181168

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7,0 % viikolla 24 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta 5 mg:n saksagliptiiniannoksen ja metformiinin lisälääkkeenä koskevassa tutkimuksessa, oli suurempi 10 mg dapagliflotsiinia, 5 mg saksagliptiinia sekä metformiinia saaneiden ryhmässä (38,0 %, 95 %:n luottamusväli: 30,9, 45,1) kuin lumelääkettä, 5 mg saksagliptiinia sekä metformiinia saaneiden ryhmässä (12,4 %, 95 %:n luottamusväli: 7,0, 17,9). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti. Viikon 52 kohdalla HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden tutkittavien korjattu prosenttiosuus oli 29,4 % dapagliflotsiinia ja saksagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä ja 12,6 % lumelääkettä ja saksagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä. Korjatun prosenttiosuuden ero hoitoryhmien välillä viikolla 52 oli 16,8 %.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7 % viikolla 24 5 mg:n saksagliptiiniannosta 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen ja metformiinin lisälääkkeenä koskevassa tutkimuksessa, oli suurempi 5 mg saksagliptiinia, 10 mg dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä (35,3 %, 95 %:n luottamusväli: 28,2, 42,2) kuin lumelääkettä, 10 mg dapagliflotsiinia sekä metformiinia saaneiden ryhmässä (23,1 %, 95 %:n luottamusväli: 16,9, 29,3). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti. Viikon 52 kohdalla HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden tutkittavien korjattu prosenttiosuus oli 29,3 % saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä ja 13,1 % lumelääkettä ja dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä. Korjatun prosenttiosuuden ero hoitoryhmien välillä viikolla 52 oli 16,2 %.

5 mg:n saksagliptiiniannoksen ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen käyttö potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa metformiinihoidolla

Tähän 24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, aktiiviverrokkikontrolloituun paremmuustutkimukseen (superiority trial) osallistui kaikkiaan 534 aikuispotilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa pelkällä metformiinilla (HbA_{1c} ≥ 8 % ja ≤ 12 %). Tutkimuksessa verrattiin 5 mg:n saksagliptiiniannoksen ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen yhdistelmää samanaikaisesti käytettävänä metformiinin lisälääkkeenä 5 mg:n saksagliptiiniannokseen (DPP-4:n estäjä) tai 10 mg:n dapagliflotsiiniannokseen (SGLT2:n estäjä) metformiinin lisälääkkeinä. Demografiset tiedot, tutkittavien ominaispiirteet, sairauden ominaispiirteet ja sairaushistoria olivat suhteessa hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Potilaiden keski-ikä oli 53,8 vuotta ja 49,8 % potilaista oli naisia. Tyypin 2 diabeteksen keskimääräinen kesto ennen tutkimukseen osallistumista oli 7,6 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c} lähtötilanteessa oli 8,94 %, ja potilaat olivat saaneet metformiinia vakaalla annoksella (vähintään 1 500 mg vuorokaudessa) vähintään 8 viikon ajan ennen seulontakäyntiä. Potilaat satunnaistettiin johonkin kolmesta kaksoissokkoutetusta hoitoryhmästä saamaan 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeinä, 5 mg saksagliptiinia ja lumelääkettä metformiinin lisälääkkeinä tai 10 mg dapagliflotsiinia ja lumelääkettä metformiinin lisälääkkeinä.

24 viikon kohdalla HbA_{1c}-arvot olivat pienentyneet saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä merkittävästi enemmän kuin saksagliptiinia saaneiden tai dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Viikon 24 HbA_{1c}-tulokset aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta, jossa verrattiin saksagliptiiniin (5 mg) ja dapagliflotsiiniin (10 mg) yhdistelmää samanaikaisesti käytettynä metformiinin lisälääkkeenä joko saksagliptiiniin (5 mg) tai dapagliflotsiiniin (10 mg) metformiinin lisälääkkeinä

| Tehoparametri | Saksagliptiini 5 mg + dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 [†] | Saksagliptiini 5 mg + metformiini N = 176 [†] | Dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 [†] |
|--|--|---|--|
| HbA_{1c} (%) viikolla 24* | | | |
| Lähtötilanne (keskiarvo) | 8,93 | 9,03 | 8,87 |
| Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo [‡]) (95 %:n luottamusväli) | -1,47 (-1,62, -1,31) | -0,88 (-1,03, -0,72) | -1,20 (-1,35, -1,04) |
| Ero saksagliptiiniin + metformiiniin nähden (korjattu keskiarvo [‡]) (95 %:n luottamusväli) | -0,59 [§] (-0,81, -0,37) | - | - |
| Ero dapagliflotsiiniin + metformiiniin nähden (korjattu keskiarvo [‡]) (95 %:n luottamusväli) | -0,27 (-0,48, -0,05) | - | - |

* LRM = Toistetut pitkäaikaismittaukset käyttämällä ennen hätälääkityksen käyttöä saatuja arvoja.

[†] Satunnaistetut lääkettä saaneet potilaat.

[‡] Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

[§] p-arvo < 0,0001.

[¶] p-arvo = 0,0166.

Suurimmalla osalla tämän tutkimuksen potilaista lähtötilanteen HbA_{1c} oli yli 8 % (ks. taulukko 4). 5 mg:n saksagliptiiniannoksen ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen yhdistelmä metformiinin lisälääkkeenä pienensi HbA_{1c}-arvoja johdonmukaisesti enemmän kuin 5 mg:n saksagliptiiniannos tai 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yksinään metformiinin lisälääkkeinä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvoista riippumatta. Erillisessä etukäteen määritetyn alaryhmän analyysissä HbA_{1c}-arvot pienenevät lähtötilanteeseen nähden yleensä keskimäärin enemmän, jos potilaan HbA_{1c}-arvo oli lähtötilanteessa suurempi.

Taulukko 4. Satunnaistettujen tutkittavien HbA_{1c}-alaryhmäanalyysi lähtötilanteen HbA_{1c}-arvojen mukaan viikolla 24

| Lääkehoidot | Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta lähtötilanteen HbA _{1c} -arvojen mukaan | | |
|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | < 8,0 % | ≥ 8 %, < 9,0 % | ≥ 9,0 % |
| Saksagliptiini + dapagliflotsiini + metformiini Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) | -0,80 (n = 37) (-1,12, -0,47) | -1,17 (n = 56) (-1,44, -0,90) | -2,03 (n = 65) (-2,27, -1,80) |
| Saksagliptiini + metformiini Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta | -0,69 (n = 29) | -0,51 (n = 51) | -1,32 (n = 63) |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| (95 %:n luottamusväli) | (-1,06, -0,33) | (-0,78, -0,25) | (-1,56, -1,09) |
| Dapagliflotsiini + metformiini Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta | -0,45 (n = 37) | -0,84 (n = 52) | -1,87 (n = 62) |
| (95 %:n luottamusväli) | (-0,77, -0,13) | (-1,11, -0,57) | (-2,11, -1,63) |

n = niiden tutkittavien määrä, joilta oli saatavilla sekä lähtötilanteen että viikon 24 arvot.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7%

41,4 % (95 %:n luottamusväli: 34,5, 48,2) yhdistelmähoitoa 5 mg:n saksagliptiiniannoksella ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella saaneista potilaista saavutti alle 7 %:n HbA_{1c}-arvot, kun 5 mg:n saksagliptiiniannosta saaneiden ryhmässä näiden potilaiden osuus oli 18,3 % (95 %:n luottamusväli: 13,0, 23,5) ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta saaneiden ryhmässä 22,2 % (95 %:n luottamusväli: 16,1, 28,3) viikolla 24.

5 mg:n saksagliptiiniannoksen ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen käyttö verrattuna glimepiridiin potilailla, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa metformiinihoidolla

52 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa oli sokkoutettu 104 viikon pituinen jatkovaihe, kerran vuorokaudessa annettavaa 5 mg:n saksagliptiiniannosta ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta yhdessä metformiinin kanssa verrattiin glimepiridiin (sulfonyyliurea), jonka annosta suurennettiin 1–6 mg, yhdessä lumelääkkeen ja metformiinin kanssa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa (HbA_{1c} ≥ 7,5 % ja ≤ 10,5 %) pelkällä metformiinihoidolla. Glimepiridia ja lumelääkettä saaneiden potilaiden annosta suurennettiin 12 viikon aikana alkaen 1 mg:sta vuorokaudessa, kunnes optimaalinen glykeeminen vaikutus (paastoglukoosiarvo < 6,1 mmol/l) tai saavutettiin suurin siedetty annos. Tämän jälkeen glimepiridin ja lumelääkkeen annos pidettiin samana lukuun ottamatta annoksen pienentämistä hypoglykemian ehkäisemiseksi.

Viikolla 52 HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen nähden oli -1,35 % 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä (N = 218) ja -0,98 % glimepiridia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä (N = 212) (erotus -0,37 %, 95 %:n luottamusväli: -0,57, -0,18, p < 0,001).

5 mg:n saksagliptiiniannoksen ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen käyttö verrattuna glargiini-insuliiniin potilailla, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa metformiinihoidolla joko yhdessä sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä

24 viikon pituisessa satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa oli 28 viikon pituinen jatkovaihe, kerran vuorokaudessa suun kautta annettavan 5 mg:n saksagliptiiniannoksen, 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmää joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä verrattiin ihon alle annettavan glargiini-insuliinin, jonka annosta säädettiin, ja metformiinin yhdistelmään joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa (HbA_{1c} ≥ 8,0 % ja ≤ 12,0 %).

Viikolla 24 HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen nähden oli -1,67 % 5 mg saksagliptiinia, 10 mg dapagliflotsiinia ja metformiinia joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä saaneiden ryhmässä (N = 319). Muutos oli vähintään samanveroinen kuin glargiini-insuliinia ja metformiinia joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä saaneiden ryhmässä (N = 312) tapahtunut -1,54 %:n muutos (erotus -0,13 %, 95 %:n luottamusväli: -0,30, 0,03).

Paino

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa pelkällä metformiinilla, yhdistelmähoitolla 5 mg:n saksagliptiiniannoksella ja 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, saavutettiin merkittävä ero keskimääräisessä painon muutoksessa

viikolla 52 glimepiridiin verrattuna. Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -3,11 kg (95 %:n luottamusväli: -3,65, -2,57) 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä ja 0,95 kg (95 %:n luottamusväli: 0,38, 1,51) glimepiridia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä. Keskimääräisen painon ero hoitoryhmien välillä oli -4,06 kg (95 %:n luottamusväli: -4,84, -3,28, $p < 0,001$) viikolla 52.

Yhdistelmähoitoa 5 mg:n saksagliptiiniannoksella, 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella sekä metformiinilla joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä saaneiden ryhmässä saavutettiin merkittävä ero painon muutoksessa viikolla 24 verrattuna glargiini-insuliinia ja metformiinia joko sulfonyyliurean kanssa tai ilman sitä saaneiden ryhmään. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -1,50 kg (95 %:n luottamusväli: -1,89, -1,11) 5 mg saksagliptiinia, 10 mg dapagliflotsiinia sekä metformiinia saaneiden ryhmässä ja 2,14 kg (95 %:n luottamusväli: 1,75, 2,54) glargiini-insuliinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä. Keskimääräisen painon ero hoitoryhmien välillä oli -3,64 kg (95 %:n luottamusväli: -4,20, -3,09, $p < 0,001$).

Potilaan painon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (pois lukien hätälääkityksen käytön jälkeen saadut tulokset) oli saksagliptiin ja dapagliflotsiinin samanaikaista lisälääkkeenä antoa koskeneessa tutkimuksessa -2,05 kg (95 %:n luottamusväli: -2,52, -1,58) 5 mg saksagliptiinia, 10 mg dapagliflotsiinia sekä metformiinia saaneiden ryhmässä ja -2,39 kg (95 %:n luottamusväli: -2,87, -1,91) 10 mg dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä, kun taas 5 mg saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ei todettu painon muutosta (0,00 kg, 95 %:n luottamusväli: -0,48, 0,49).

Verenpaine

Tutkimuksissa MB102129 ja CV181168 Qtrilmet-hoito muutti systolista verenpainetta lähtötilanteesta -1,3 mmHg – -2,2 mmHg ja diastolista verenpainetta -0,5 mmHg – -1,2 mmHg, minkä aiheutti Qtrilmet-valmisteen lievä diureettinen vaikutus. Kohtalaiset verenpainetta alentavat vaikutukset säilyivät yhdenmukaisina ajan mittaan, ja viikolla 24 kaikissa hoitoryhmissä oli yhtä paljon tutkittavia, joiden systolinen verenpaine oli < 130 mmHg tai diastolinen verenpaine < 80 mmHg.

Tutkimuksessa, jossa samanaikaista hoitoa saksagliptiinilla ja dapagliflotsiinilla verrattiin glimepiridiin potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää hoitotasapainoa pelkällä metformiinilla, systolisen verenpaineen lasku 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä viikolla 52 (-2,6 mmHg, 95 %:n luottamusväli -4,4, -0,8) oli suurempi kuin glimepiridia yhdessä metformiinin kanssa saaneiden ryhmässä (1,0 mmHg, 95 %:n luottamusväli -0,9, 2,9). Keskimääräisen systolisen verenpaineen ero hoitoryhmien välillä oli -3,6 mmHg (95 %:n luottamusväli: -6,3, -1,0, $p = 0,007$).

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumia, jotka arvioitiin ja vahvistettiin sydän- ja verisuonitapahtumiksi, ilmoitettiin yhdistetyssä turvallisuutta koskevassa analyysissä yhteensä 1,0 %:lla tutkittavista saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä, 0,6 %:lla tutkittavista saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja 0,9 %:lla tutkittavista dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä.

Metformiini

Tiukan glukoosikontrollin pitkäaikaiset edut tyypin 2 diabeteksen hoidossa on vahvistettu prospektiivisessä, satunnaistetussa UKPDS-tutkimuksessa. Kun ylipainoisia potilaita hoidettiin metformiinilla pelkän ruokavalioidon epäonnistuttua, analyysissä todettiin seuraavaa:

- minkä tahansa diabeteskomplikaation absoluuttinen riski oli metformiiniyhmässä merkitsevästi pienempi (29,8 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavalioidon käyttöä (43,3 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (40,1 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$;

- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski pieni merkittävästi (metformiini: 7,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 12,7 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$);
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski oli metformiiniiryhmässä merkittävästi pienempi (13,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliota käytettäessä (20,6 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,011$, ja merkittävästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (18,9 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,021$;
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieni merkittävästi: metformiini: 11 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 18 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,01$.

SAVOR-tutkimus (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcome Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction)

SAVOR-tutkimuksessa arvioitiin kardiovaskulaarisia hoitotuloksia 16 492 potilaalla, joiden HbA_{1c} oli $\geq 6,5\%$ ja $< 12\%$ (12 959 tutkittavalla oli todettu sydän- ja verisuonitauti; 3 533 tutkittavalla oli ainoastaan useita riskitekijöitä). Potilaat satunnaistettiin saamaan saksagliptiiniä ($n = 8\,280$) tai lumelääkettä ($n = 8\,212$), jotka lisättiin HbA_{1c}:n ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden paikallisten hoitokäytäntöjen mukaiseen lääkitykseen. Tutkimuspopulaatioon kuuluivat ≥ 65 -vuotiaat ($n = 8\,561$) ja ≥ 75 -vuotiaat ($n = 2\,330$) ja tutkittavilla oli normaalisti toimivat munuaiset tai lievä munuaisten vajaatoiminta ($n = 13\,916$) tai kohtalainen ($n = 2\,240$) tai vaikea ($n = 336$) munuaisten vajaatoiminta.

Ensisijainen turvallisuutta (samanveroisuutta) ja tehoa (paremmuutta) mittaava päätemuuttuja oli yhdistetty päätemuuttuja, jonka muodosti aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan (merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, major adverse CV event). Näitä tapahtumia olivat: sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton iskeeminen aivohalvaus.

Keskimäärin kahden vuoden seurannan jälkeen tutkimus saavutti ensisijaisen turvallisuutta mittaavan päätemuuttujansa osoittamalla, että käytössä olevaan taustahoitoon lisätty saksagliptiini ei lisännyt sydän- ja verisuonitautien riskiä tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna.

Hyötyä ei havaittu MACE-tapahtumien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Yhtä toissijaisen yhdistelmäpätemuuttujan osatekijää, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalajaksoja, oli enemmän saksagliptiiniiryhmässä (3,5 %) kuin lumeryhmässä (2,8 %) ja nimellinen tilastollinen merkittävyys suosi lumelääkettä [riskisuhde = 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,07, 1,51; $p = 0,007$]. Saksagliptiinihoitoon liittyviä kliinisesti merkittäviä lisääntynyttä suhteellista riskiä ennustavia tekijöitä ei voitu varmuudella tunnistaa. Tutkittavat, joilla oli määrätystä hoidosta riippumatta suurentunut riski joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, voitiin tunnistaa sydämen vajaatoiminnan tunnettujen riskitekijöiden avulla, kuten lähtötilanteessa todetun olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan tai heikentyneen munuaisten toiminnan perusteella. Saksagliptiiniä saaneilla tutkittavilla, joilla lähtötilanteessa tiedettiin olleen sydämen vajaatoiminta tai heikentynyt munuaisten toiminta, ei kuitenkaan ollut lumelääkkeeseen verrattuna lisääntynyttä riskiä ensisijaisten tai toissijaisten yhdistettyjen päätemuuttujien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Toista toissijaista päätemuuttujaa, kaikki kuolemansyyt käsittävää kuolleisuutta, ilmeni saksagliptiiniiryhmässä 5,1 %:lla tutkittavista ja lumelääkeryhmässä 4,6 %:lla tutkittavista. Sydän- ja verisuonitautikuolemia oli molemmissa hoitoryhmissä saman verran. Muiden kuin sydän- ja verisuonitautista johtuvien kuolemien lukumäärässä oli ero hoitoryhmien välillä ja näitä tapahtumia oli enemmän saksagliptiiniiryhmässä (1,8 %) lumelääkeryhmään (1,4 %) verrattuna [riskisuhde = 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,07, 1,62; $p = 0,051$].

Dapagliflotsiini

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti (pois lukien verenpainetauti) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteeseen välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58, 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä dapagliflotsiinin käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54, 1,10).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Qtrilmet-valmisteeseen käytöstä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Qtrilmet-tablettien ja niiden yksittäisten komponenttien (säädellysti vapautuvan metformiinin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin) välinen bioekvivalenssi aterian jälkeen annettuna on varmistettu terveillä tutkittavilla.

Imeytyminen

Metformiini: Kerta-annoksena suun kautta otetun metformiinidepottabletin jälkeen C_{max} -arvon saavuttamisen mediaaniaika on 7 tuntia ja vaihteluväli 4–8 tuntia. Metformiinidepottabletista imeytyneen metformiinin määrä (AUC-arvoilla mitattuna) suureni noin 50 %, kun tabletti annettiin aterian yhteydessä. Ruualla ei ollut vaikutusta metformiinin C_{max} - ja t_{max} -arvoihin.

Saksagliptiini: Nieltä saksagliptiini imeytyi nopeasti paastotilassa niin, että saksagliptiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin 2 tunnissa (t_{max}) ja saksagliptiinin päämetaboliitin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin 4 tunnissa (t_{max}). Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa saksagliptiiniannoksen suurentamiseen, ja tämä annospitoisuussuhde pysyi samana vielä enintään 400 mg:n annoksilla. Saksagliptiinin suun kautta otetun 5 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeen terveiden tutkittavien plasman keskimääräiset saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin AUC-arvot olivat 78 ng h/ml ja 214 ng h/ml. Vastaavat plasman C_{max} -arvot olivat 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Yksilölliset vaihtelukertoimet saksagliptiinin C_{max} - ja AUC-arvoille olivat alle 12 %.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max} -keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_{τ} -keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %. Ruuan vaikutus dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan terveillä tutkittavilla on suhteellisen pieni. Dapagliflotsiinin ottaminen runsasrasvaisen aterian yhteydessä pienentää sen C_{max} -arvoa jopa 50 % ja pidentää t_{max} -arvoa noin tunnin, mutta ei muuta AUC-arvoa paastotilaan verrattuna. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Jakautuminen

Metformiini: Sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuudet ovat pienemmät kuin plasman huippupitoisuudet, mutta ne saavutetaan suurin piirtein samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. V_d -keskiarvo vaihteli välillä 63–276 l.

Saksagliptiini: Ihmisen seerumissa saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin sitoutuminen proteiineihin *in vitro* on merkityksetöntä. Siten eri sairauksiin (kuten munuaisten tai maksan vajaatoimintaan)

liittyvät veren proteiiniarvojen muutokset eivät oletettavasti muuta saksagliptiinin jakautumista. Saksagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 205 l.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiineihin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisen tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 118 l.

Biotransformaatio

Metformiini: Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

Saksagliptiini: Saksagliptiinin biotransformaatio on ensisijaisesti sytokromi P450 3A4/5 (CYP 3A4/5) -välitteinen. Myös saksagliptiinin aktiivinen päämetaboliitti, 5-OH-saksagliptiini, on selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP-4:n estäjä ja se on puoliksi niin voimakas kuin saksagliptiini.

In vitro -tutkimuksissa saksagliptiini ja sen päämetaboliitti eivät estäneet CYP 1A2:ta, -2A6:ta, -2B6:ta, -2C8:aa, -2C9:ää, -2C19:ää, -2D6:ta, -2E1:tä tai -3A4:ää eivätkä indusoineet CYP 1A2:ta, -2B6:ta, -2C9:ää tai -3A4:ää.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini metaboloituu laajasti ja sen päämetaboliitti on inaktiivinen dapagliflotsiini-3-O-glukuronidi. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosipitoisuutta pienentävää vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumista välittää UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

In vitro -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450 (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Eliminaatio

Metformiini: Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että se poistuu sekä glomerulussuodatuksella että tubulaarisella erityksellä. Niellyn annoksen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Saksagliptiini: Saksagliptiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on 2,5 tuntia ja sen päämetaboliitin 3,1 tuntia. DPP-4:n eston keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli 26,9 tuntia. Saksagliptiini eliminoituu sekä munuaisten että maksan kautta. ^{14}C -saksagliptiinin 50 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeen annoksesta erittyi virtsaan 24 % saksagliptiininä ja 36 % sen aktiivisena metaboliittina. Virtsaan erittynyt kokonaisradioaktiivisuus oli 75 % annoksesta. Saksagliptiinin keskimääräinen munuaispuhdistuma (~ 230 ml/min) oli suurempi kuin keskimääräinen glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (GFR) (~ 120 ml/min), mikä viittaa jonkinasteiseen aktiiviseen erittymiseen munuaisten kautta.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa oli terveillä tutkittavilla 12,9 tuntia suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispuhdistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, ja alle 2 % dapagliflotsiinista erittyy muuttumattomana.

Lineaarisuus

Metformiini: Metformiinin kerran vuorokaudessa annetun depotmuodon AUC- ja C_{\max} -arvot suurenevät vakaassa tilassa vähemmän kuin suhteessa annokseen 500 – 2 000 mg:n annoksilla.

Saksagliptiini: Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{\max} - ja AUC-arvot suurenevät samassa suhteessa saksagliptiiniannokseen. Saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin merkittävää kumuloitumista ei havaittu toistetulla kerran vuorokaudessa annolla millään annoksella. Annoksen suuruuteen tai antoaikaan liittyvää riippuvuutta ei havaittu saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin puhdistumassa 14 päivän aikana, kun saksagliptiinia annettiin kerran vuorokaudessa 2,5–400 mg:n annoksina.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiiniannostus suureni dapagliflotsiiniannoksen mukaisesti alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Metformiini: Tietoja tutkittavista, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on saatavilla vain vähän. Tämän alaryhmän systeemistä metformiiniannostusta verrattuna tutkittaviin, joilla on normaali munuaisten toiminta, ei voitu arvioida luotettavasti. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee, metformiinin puoliintumisaika plasmassa ja veressä pitenee ja munuaispuhdistuma pienenee, jolloin plasman metformiinipitoisuudet suurenevät (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Saksagliptiini: Kun kreatiniinipuhdistuman perusteella luokiteltua lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (tai loppuvaiheen munuaissairautta) sairastaville tutkittaville annettiin kerta-annos saksagliptiinia, keskimääräiset saksagliptiinin AUC-arvot olivat 1,2 kertaa (lievä vajaatoiminta), 2,1 kertaa (kohtalainen vajaatoiminta) ja 4,5 kertaa (vaikea vajaatoiminta) suurempia kuin AUC-arvot tutkittavilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Myös 5-OH-saksagliptiinin AUC-arvot suurenevät. Munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste ei vaikuttanut saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin C_{\max} -arvoon.

Dapagliflotsiini: Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) olevilla tutkittavilla, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiiniannostus oli 32 % (lievä munuaisten vajaatoiminta), 60 % (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta) ja 87 % (vaikea munuaisten vajaatoiminta) suurempi kuin tutkittavilla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityys virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g kohtalaisessa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiiniannostukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Metformiinihydrokloridi: Metformiinia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Saksagliptiini: Lievää (Child-Pugh-luokka A) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla saksagliptiiniannostus oli 1,1 kertaa suurempi, keskivaikeassa (Child-Pugh-luokka B) 1,4 kertaa suurempi ja vaikeassa (Child-Pugh-luokka C) 1,8 kertaa suurempi, ja vastaavat altistukset BMS510849:lle (saksagliptiinin metaboliitti) olivat 22 %, 7 % ja 33 % pienempiä kuin arvot, joita havaittiin terveillä tutkittavilla.

Dapagliflotsiini: Tutkittavilla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo 67 % suurempi kuin terveillä kaltaistetuilla verrokeilla.

Iäkkäät

Metformiinihydrokloridi: Terveillä iäkkäillä tutkittavilla tehdyistä metformiinia koskevista kontrolloiduista farmakokineettisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että metformiinin kokonaisplasmapuhdistuma on pienentynyt, puoliintumisaika on pidentynyt ja C_{\max} -arvo on suurentunut verrattuna terveisiin nuoriin tutkittaviin. Näiden tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että metformiinin farmakokinetiikassa iän myötä tapahtuva muutos johtuu pääasiassa munuaistoiminnan muutoksista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Saksagliptiini: Saksagliptiinin AUC-arvo oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) potilailla noin 60 % suurempi kuin nuorilla (18–40-vuotiailla) potilailla. Tätä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Dapagliflotsiini: Alle 70-vuotiailla tutkittavilla altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistuksen voidaan kuitenkin olettaa suurenevan ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Sukupuoli

Metformiinihydrokloridi: Metformiinin farmakokineettiset parametrit eivät eronneet merkittävästi toisistaan terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun niitä analysoitiin sukupuolen perusteella (19 miestä, 16 naista). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes, myös metformiinin kohonneita verensokeripitoisuuksia pienentävä vaikutus oli vastaavanlainen miehillä ja naisilla.

Saksagliptiini: Naisilla todettiin suunnilleen 25 % suuremmat systeemiset saksagliptiinialtistukset. Saksagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % suurempi kuin miehillä.

Rotu

Metformiinihydrokloridi: Metformiinin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu rodun perusteella.

Saksagliptiini: Rodun ei todettu olevan saksagliptiinin ja sen metaboliitin näennäisen puhdistuman tilastollisesti merkitsevä kovariaatti.

Dapagliflotsiini: Systemisessä altistuksessa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja valkoihoisten, tummaihoisten ja aasialaisten välillä.

Paino

Saksagliptiini: Painolla oli vähäinen ja kliinisesti merkityksetön vaikutus saksagliptiinialtistukseen. Naisilla todettiin noin 25 % suuremmat systeemiset saksagliptiinialtistukset, mutta tätä eroa ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinialtistuksen havaittiin pienenevän painon lisääntyessä. Tämän vuoksi hoikilla potilailla altistus saattaa olla hieman suurentunut ja tavallista painavammilla potilailla hieman pienentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisinä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metformiinilla, saksagliptiinilla ja dapagliflotsiinilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Saksagliptiini: Cynomolgus-apinoilla saksagliptiini aiheutti korjautuvia iholeesioita (ruvettumista, haavaumia ja nekroosia) ulkonevissa ruumiinosissa (hännässä, sormissa/varpaissa, kivespusseissa ja/tai kuonossa). Leesioiden liittyvä vaikutuksen annostaso (NOEL) on saksagliptiinilla sama ja päämetaboliitilla 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla 5 mg:n vuorokausiannoksella. Iholeesioiden kliinistä merkitystä ei tunneta, eikä ihmisillä ole todettu iholeesioita.

Kaikilla testatuilla lajeilla raportoitiin vastustuskykyyn liittyviä löydöksiä, kuten minimaalista ei-etenevää lymfoidia hyperplasiaa pernassa, imusolmukkeissa ja luuytimessä aina 7-kertaisesta ihmiselle suositellusta vuorokausiannoksesta alkaen. Näillä ei kuitenkaan ollut haitallisia seurauksia.

Saksagliptiini aiheutti gastrointestinaalista toksisuutta koirilla, kuten verisiä/limaisia ulosteita ja enteropatiaa, suuremmilla annoksilla, kun saksagliptiinin NOEL oli saksagliptiinilla 4-kertainen ja saksagliptiinin päämetaboliitilla 2-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä suositeltua vuorokausiannosta. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naaraista 92 päivään ja uroksista 120 päivään asti syntymästä.

Metformiinin, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmällä ei ole tehty ei-kliinisiä tutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Metformiini: Metformiinilla tehtyjen eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että lääkeaineella olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Saksagliptiini: Saksagliptiinin vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen havaittiin suurilla annoksilla, jotka tuottivat selviä toksisuuden merkkejä. Saksagliptiini ei ollut teratogeeninen millään rotilla tai kaneilla tutkituilla annoksilla. Rotilla suuret saksagliptiiniannokset hidastivat sikiön lantion luutumista (kehitysviivästymä) ja pienensivät sikiön painoa (emolle toksisilla annoksilla). Saksagliptiinin NOEL oli 303-kertainen ja sen päämetaboliitin NOEL 30-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta. Kaneilla saksagliptiinin vaikutukset rajoittuivat vähäisiin luustomuutoksiin, joita todettiin vain emolle toksisilla annoksilla (saksagliptiinin NOEL oli 158-kertainen ja sen päämetaboliitin NOEL 224-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa saksagliptiini pienensi poikasten painoa emolle toksisilla annoksilla. Saksagliptiinin NOEL oli 488-kertainen ja sen päämetaboliitin NOEL 45-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naaraista 92 päivään ja uroksista 120 päivään asti syntymästä.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden aikana (aikana, joka vastaa toista ja kolmatta raskauskolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteen suurenemiseen.

Nuorilla eläimillä tehdyssä tutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21.:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä tutkitulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmisille suositeltuja enimmäisannoksia suurempia. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisten painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Emorotille annettiin dapagliflotsiinia kuudennessa tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistui epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen suurenemista havaittiin käsiteltyjen emojen täysikasvuilla jälkeläisillä, mutta vain suurimmalla tutkitulla annoksella (emon dapagliflotsiinaltistukset olivat

1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmiselle saadut arvot ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella). Kehitykseen kohdistunut lisätoksisuus rajoittui poikasten annoksesta riippuvaiseen painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 -kertainen ihmiselle saatuihin arvoihin nähden ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla tutkitulla annoksella, ja se rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruuankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton annostaso (NOAEL) liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisille suositellulla enimmäisannoksella.

Kaneilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskeneissa lisätutkimuksissa dapagliflotsiini ei aiheuttanut maternaalista toksisuutta eikä kehitystoksisuutta millään tutkitulla annoksella; suurin tutkittu annos vastasi systeemistä altistusta, joka oli noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos. Rotilla dapagliflotsiini ei ollut alkioille letaali eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Karmelloosinatrium (E466)
Krospovidoni (E1202)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosi
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Piidioksidi, hammaslääkintään (E551)

Kalvopäällyste

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Makrogoli (E1521)
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Makrogoli (E1521)
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus

Kestoaika: 2 vuotta

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus

Kestoaika: 30 kuukautta

6.4 Säilytys

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus

Säilytä alle 30 °C.

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus

14, 28, 56 tai 196 säädellysti vapauttavaa tablettia kalenteriläpipainopakkauksissa.

14, 28, 56, 60 tai 196 säädellysti vapauttavaa tablettia läpipainopakkauksissa.

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus

14, 28, 56, 60 tai 196 säädellysti vapauttavaa tablettia läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Otrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus

EU/1/19/1401/001 14 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/002 28 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/003 56 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/004 60 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/005 196 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/006 14 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

EU/1/19/1401/007 28 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

EU/1/19/1401/008 56 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

EU/1/19/1401/009 196 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus

EU/1/19/1401/010 14 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/011 28 säädellysti vapauttavaa tablettia

EU/1/19/1401/012 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/013 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/014 196 säädellysti vapauttavaa tablettia

Otrilmet 1 000 mg / 2.5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus

EU/1/19/1401/015 14 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/016 28 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/017 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/018 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/019 196 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/020 14 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/021 28 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/022 56 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/023 196 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus

EU/1/19/1401/024 14 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/025 28 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/026 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/027 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/028 196 säädellysti vapauttavaa tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit
metformiinihydrokloridi/saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidilimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa dapagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Säädellysti vapauttavat tabletit

14 säädellysti vapauttavaa tablettia
28 säädellysti vapauttavaa tablettia
56 säädellysti vapauttavaa tablettia
60 säädellysti vapauttavaa tablettia
196 säädellysti vapauttavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus:

EU/1/19/1401/001 14 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/002 28 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/003 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/004 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/005 196 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/006 14 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/007 28 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/008 56 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/009 196 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus:

EU/1/19/1401/010 14 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/011 28 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/012 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/013 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/014 196 säädellysti vapauttavaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg tabletit
metformiini-HCl/saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg tabletit
metformiini-HCl/saksagliptiini/dapagliflottiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit
metformiinihydrokloridi/saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 000 mg metformiinihydrokloridia, saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Säädellysti vapauttavat tabletit

14 säädellysti vapauttavaa tablettia
28 säädellysti vapauttavaa tablettia
56 säädellysti vapauttavaa tablettia
60 säädellysti vapauttavaa tablettia
196 säädellysti vapauttavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus:

EU/1/19/1401/015 14 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/016 28 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/017 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/018 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/019 196 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/020 14 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/021 28 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/022 56 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)
EU/1/19/1401/023 196 säädellysti vapauttavaa tablettia (kalenteriläpipainopakkaus)

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus:

EU/1/19/1401/024 14 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/025 28 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/026 56 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/027 60 säädellysti vapauttavaa tablettia
EU/1/19/1401/028 196 säädellysti vapauttavaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg tabletit
metformiini-HCl/saksagliptiini/dapagliflottiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg tabletit
metformiini-HCl/saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit
Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit
metformiinihydrokloridi/saksagliptiini/dapagliflotsiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qtrilmet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Qtrilmet-valmistetta
3. Miten Qtrilmet-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qtrilmet-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qtrilmet on ja mihin sitä käytetään

Qtrilmet sisältää vaikuttavina aineina metformiinia, saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia. Ne kaikki kuuluvat suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään. Tämä diabeteksen hoitoon tarkoitettu lääke otetaan suun kautta, ja sen kaikki vaikuttavat aineet toimivat eri tavoilla tämän sairauden hoidossa.

Tätä valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistösi ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia oikein. Tämä johtaa veren korkeaan sokeripitoisuuteen (glukoosipitoisuuteen). Qtrilmet-valmisteen kolme lääkeainetta saavat sokerin kertymään soluihin tai poistumaan elimistöstä virtsan mukana ja siten alentavat veren sokeripitoisuutta.

Qtrilmet-valmistetta käytetään vain vähintään 18-vuotiaille aikuisille. Sitä käytetään, jos ruokavalion ja liikunnan lisäksi käytettävät muut suun kautta otettavat diabeteslääkkeet eivät riitä pitämään diabetesta hoitotasapainossa. Valmistetta voidaan ottaa ainoana lääkkeenä tai sitä voidaan käyttää yhdessä toisen tyyppisen diabeteslääkkeen, sulfonyyliurean, kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Qtrilmet-valmistetta

Älä ota Qtrilmet-valmistetta:

- jos olet allerginen metformiinille, saksagliptiinille, dapagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos jokin muu diabeteslääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion. Tällaisia lääkkeitä ovat:
 - o gliptiinit (dipeptidyylipeptidaasi 4:n eli DPP-4:n estäjät), kuten alogliptiini, linagliptiini tai sitagliptiini
 - o gliflotsiinit (natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n eli SGLT2:n estäjät), kuten kanagliflotsiini tai empagliflotsiini
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja
 - o vaikea hyperglykemia (hyvin korkeita verensokeriarvoja)

- pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista
- maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä)
- ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju
- jos sinulla on joskus ollut diabeettinen kooma
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta
- jos sinulla on vaikea infektio
- jos elimistöstäsi on poistunut paljon vettä (nestehukka), esimerkiksi pitkään kestäneen tai vaikean ripulin vuoksi tai jos olet oksentanut monta kertaa peräkkäin (ks. ”Varoitukset ja varotoimet” jäljempänä)
- jos olet äskettäin saanut sydänkohtauksen tai sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertohäiriöitä tai hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos juot runsaasti alkoholia (päivittäin tai silloin tällöin) (ks. kohta ”Qtrilmet-valmisteen käyttö alkoholin kanssa”).

Älä ota Qtrilmet-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Qtrilmet-valmistetta, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Qtrilmet-valmistetta ja hoidon aikana:

- jos sinulla ilmenee oksentelua, mahakipua (vatsakipua), lihaskramppeja, yleistä sairautentunnetta ja vaikeaa väsymystä, hengitysvaikeuksia, ruumiinlämmön laskua tai sykkeen hidastumista. Nämä voivat olla hyvin harvinaisen, mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen maitohappoasidoosin oireita. **Maitohappoasidoosi** voi ilmetä Qtrilmet-hoidon aikana etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti). **Lopeta Qtrilmet-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka voi johtaa koomaan.**
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, nopeutunutta tai syventynyttä hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuvaa hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa. Nämä voivat olla toisen harvinaisen, mutta hyvin vakavan, joskus hengenvaarallisen **diabeettiseksi ketoasidoosiksi** kutsutun tilan oireita. Tässä tilassa ketoneiksi kutsuttujen aineiden pitoisuudet kohoavat virtsassa tai veressä, mikä voidaan havaita laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riskiä saattavat suurentaa pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin käyttö, nestehukka, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuri leikkaus tai vakava sairaus (jotka lisäävät elimistön insuliinin tarvetta). **Lopeta Qtrilmet-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on diabeettisen ketoasidoosin oireita, sillä diabeettinen ketoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne.**
- jos menetät paljon nesteitä esimerkiksi vaikean oksentelun, ripulin, kuumeen, pahoinvoinnin, kuumuudesta johtuvan lisääntyneen hikoilun vuoksi tai jos et voi syödä tai juoda. **Qtrilmet-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, joka johtaa nestehukkaan.** Keskustele lääkärin kanssa siitä, miten sinun pitää toimia ja milloin voit aloittaa Qtrilmet-valmisteen käytön uudelleen.
- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Qtrilmet-valmistetta ei pidä käyttää tämän sairauden hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta tai maksasairaus
- jos vastustuskykyysi (immuniteetti) infektioita vastaan on heikentynyt, kuten AIDS:n kaltaisen sairauden yhteydessä tai elinsiirron jälkeen käytettävän lääkehoidon jälkeen

- jos sinulla on ollut tai lääkäri on kertonut, että sinulla on saattanut olla vakava yliherkkyysoire (allergia)
- jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijöitä, kuten munuaissairaus. Lääkäri kertoo sinulle sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista. Oireita voivat olla hengenahdistus, nopea painonnousu ja nilkkojen tai jalkojen (jalkaterien) turvotus. Ole tarkkana näiden oireiden varalta ja ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista.
- jos sinulla on tai on ollut matala verenpaine (hypotensio)
- jos sinulla on erittäin korkea verensokeri, mikä voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistöä poistuu liikaa nestettä). Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdassa 4. Kerro lääkärille ennen Qtrilmet-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin tässä mainituista oireista.
- jos sinulla on usein virtsatieinfektioita tai sinulla on vakava virtsatieinfektio, kuten urosepsis tai pyelonefriitti, jotka voivat aiheuttaa kuumetta, vilunväristyksiä, polttavaa tunnetta virtsatessa, virtsan verisyyttä tai kipua selässä tai kyljessä. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista.
- jos sinulla on vaikeaa nivelkipua
- jos käytät pioglitatsonia verensokerin alentamiseen, sillä Qtrilmet-valmisteen käyttö ei välttämättä ole silloin suositeltavaa
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä: glukokortikoidit, beeta2-agonistit, diureetit, karbamatsipiini, deksametasoni, fenobarbitaali, fenytoiini tai rifampisiini. Nämä lääkkeet saattavat heikentää Qtrilmet-valmisteen tehoa (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Qtrilmet”)
- jos olet vähintään 75-vuotias
- jos verikokeessa todetaan, että veren punasolujen määrä on liian suuri.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Qtrilmet-valmistetta.

Leikkaukset ja toimenpiteet

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Qtrilmet-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Qtrilmet-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Diabetekseen liittyvät iho- ja jalkavaivat

Ihovauriot, kuten painehaavat ja haavaumat, ovat diabeteksen yleisiä komplikaatioita. Ihottumaa voi ilmetä sekä saksagliptiinillä että dapaglifloksiinillä käytön yhteydessä (ks. kohta 4). Noudata lääkärin tai sairaanhoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta.

On tärkeää, että tarkistat jalkasi säännöllisesti ja noudatat terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita jalkojenhoidosta.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on kipua, aritusta, punoitusta tai turvotusta sukupuolielimissä tai sukupuolielinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier’n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier’n gangreeni on hoidettava heti.

Munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta on tutkittava verikokein ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja lääkkeen käytön aikana. Munuaistesi toiminta tutkitaan vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs tai jos munuaistesi toiminta huonontuu.

Virtsakoe

Qtrilmet-valmisteen vaikutustavan vuoksi virtsan sokerimäärityksen tulos on positiivinen tämän lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Qtrilmet-valmistetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmisteen vaikutusta näihin potilaisiin ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Qtrilmet

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille ennen Qtrilmet-valmisteen ottamista erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- verenpainetta alentavia lääkkeitä, mukaan lukien ACE:n estäjät (kuten enalapriili tai ramipriili), angiotensiini II:n reseptorin salpaajat (kuten losartaani tai kandesartaani)
- insuliinia, sulfonyyliureoita (kuten glimepiridia) tai pioglitatsonia, joita käytetään verensokerin alentamiseen
- virtsaneritystä lisääviä ja verenpainetta alentavia lääkkeitä (diureetteja). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Qtrilmet-valmisteen käytön. Mahdolliset elimistön liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdassa 4.
- lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa metformiinin pitoisuuteen veressä (kuten verapamiilia, dolutegraviiria, ranolatsiinia, trimetopriimia, vandetanibia, isavukonatsolia, kritsotinibia tai olaparibia) etenkin, jos munuaisten toiminta on heikentynyt
- jos käytät seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:
 - o beeta2-agonistit, joita käytetään astman hoitoon
 - o karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini, joita käytetään kohtausten (kouristusten) estämiseen tai tiettyntyyppisen pitkittyneen kivun hoitoon
 - o simetidiini, jota käytetään mahavaivojen hoitoon
 - o kortikosteroidit, kuten deksametasoni, jotka ovat esim. astman ja niveltulehduksen hoitoon käytettäviä tulehduslääkkeitä
 - o diltiatseemi, jota käytetään rintakivun (angina pectoris) hoidossa ja alentamaan verenpainetta
 - o ketokonazolitabletteja, joita käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon (tila, jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolia)
 - o rifampisiini, joka on antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin kaltaisten infektioiden hoitoon
 - o ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID), kuten ibuprofeeni ja selekoksibi (COX-2:n estäjä), joita käytetään kivun ja tulehduksen hoitoon.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Qtrilmet-valmisteen käyttöä.

Jos sinulle annetaan jodia sisältävää varjoainetta injektiona verenkiertoon, esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamistutkimuksen yhteydessä, sinun on lopetettava Qtrilmet-valmisteen käyttö ennen injektioon saamista tai sen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin sinun on lopetettava Qtrilmet-hoito ja milloin voit aloittaa hoidon uudelleen.

Qtrilmet alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Qtrilmet-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä (ks. kohdat ”Varoitukset ja varotoimet” ja ”Älä ota Qtrilmet-valmistetta”).

Raskaus ja imetys

Qtrilmet-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi tai suunnittelet lapsen hankkimista, lääkäri pyytää sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä on paras tapa hallita verensokeria raskauden aikana.

Älä käytä Qtrilmet-valmistetta, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Pieniä määriä metformiinia erittyy rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö saksagliptiini ja dapagliflotsiini rintamaitoon. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos haluat imettää tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qtrilmet-valmisteella ei oleteta olevan haitallista vaikutusta kykyyn ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinua huimaa käyttäessäsi Qtrilmet-valmistetta, älä kuitenkaan aja tai käytä työkaluja tai koneita. Voi olla myös vaarallista ajaa autoa tai käyttää koneita, jos verensokeritasosi on liian matala (hypoglykemia), mikä voi aiheuttaa vapinaa, hikoilua, nopeaa sydämensykkettä, muutoksia näkökyvyssä, päänsärkyä ja sekavuutta.

Qtrilmet sisältää laktoosia

Qtrilmet sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Qtrilmet-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Lääkäri määrää sinulle oikean Qtrilmet-annoksen verensokeriarvosi ja aiemman käyttämäsi diabeteslääkityksen mukaan. Suositeltu annos on kaksi tablettia kerran vuorokaudessa.

Qtrilmet-valmisteen suurin suositeltu vuorokausiannos on 2 000 mg metformiinia, 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia.

Qtrilmet-hoitoon siirtyminen

Jos käytät jo metformiinia, saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia erillisinä tabletteina tai saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää yhdessä metformiinin kanssa, lääkäri saattaa pyytää sinua vaihtamaan niiden käytön tähän lääkkeeseen, jolloin sinun on otettava vain yksi tabletti. Älä jatka näiden lääkkeiden erillisten tablettien käyttöä Qtrilmet-hoidon aikana yliannostuksen välttämiseksi.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletit kokonaisina puolikkaan vesilasillisen kanssa.
- Ota tabletit aterian yhteydessä vatsavaivojen välttämiseksi.
- Ota tabletit suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Saatat havaita ulosteessa tabletin kuorta. Se jää jäljelle, kun kaikki lääke on vapautunut tabletista, ja tämä on normaalia.

Lääkäri saattaa määrätä myös muita verensokeria alentavia lääkkeitä. Muista ottaa myös muut lääkärin määräämät lääkkeet saamasi ohjeen mukaan. Näin saavutat parhaat tulokset terveytesi kannalta.

Ruokavalio ja liikunta

Diabeteksen hallinta vaatii, että noudatat lääkärin antamia ruokavalio- ja liikuntaohjeita myös tämän lääkkeen käytön aikana. Jos noudatat diabeetikoiden painonhallintaan tarkoitettua ruokavaliota, on erityisen tärkeää jatkaa sitä myös Qtrilmet-valmisteen käytön aikana.

Jos otat enemmän Qtrilmet-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan, jos otat enemmän Qtrilmet-tabletteja kuin sinun pitäisi. Ota lääkepakkaus mukaasi. Suuri yliannos saattaa johtaa maitohappoasidoosiin (ks. kohdat 2 ja 4).

Jos unohtat ottaa Qtrilmet-valmistetta

Miten menetellään, jos unohtat ottaa Qtrilmet-annoksen ajallaan.

- Jos on kulunut alle 12 tuntia siitä, kun sinun olisi pitänyt ottaa päivittäinen annoksesi, ota Qtrilmet-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos on kulunut yli 12 tuntia siitä, kun sinun olisi pitänyt ottaa päivittäinen annoksesi, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Qtrilmet-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qtrilmet-valmisteen käytön

Älä lopeta Qtrilmet-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Verensokeriarvosasi saattaa nousta ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin oireet vaativat välitöntä hoitoa:

Lopeta Qtrilmet-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakava allerginen (yliherkkyys-) reaktio**, jota ilmenee harvoin (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
Vakavan allergisen reaktion oireet:
 - o ihottuma
 - o punoittavat kohoumat iholla (nokkosihottuma)
 - o kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka saattaa aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon ja muuttaa diabeteslääkitystäsi.
- **Maitohappoasidoosi**, jota ilmenee hyvin harvoin (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)
Qtrilmet saattaa aiheuttaa hyvin harvinaisen, mutta vakavan haittavaikutuksen, jota kutsutaan maitohappoasidoosiksi.
Maitohappoasidoosin oireita voivat olla:
 - o oksentelu
 - o mahakipu (vatsakipu)
 - o lihaskouristukset
 - o yleinen huonovointisuuden tunne, johon liittyy voimakasta väsymystä
 - o hengitysvaikeudet
 - o kehon lämpötilan aleneminen ja harventunut sydämensyke.Jos tällaista ilmenee, **sinun on lopetettava Qtrilmet-valmisteen käyttö ja otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, koska maitohappoasidoosi saattaa johtaa koomaan.
- **Haimatulehdus**, jota ilmenee melko harvoin (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
Haimatulehduksen merkkejä ovat:
 - o voimakas ja jatkuva vatsakipu (mahan alueella), joka saattaa ulottua selkään
 - o pahoinvointi ja oksentelu.
- **Nestehukka: elimistön suuri nestehukka (kuivuminen)**, jota ilmenee melko harvoin (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
Nestehukan merkkejä ovat:

- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
 - voimakas uneliaisuus tai väsymys
 - vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa
 - nopea sydämensyke.
- **Virtsatieinfektio**, jota ilmenee yleisesti (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
Vaikean virtsatieinfektion oireita voivat olla:
- kuume, vilunväristykset
 - polttava tunne virtsatessa
 - muutokset virtsaamistiheydessä, mukaan lukien voimakas tihentynyt virtsaamistarve
 - haju tai sameus virtsassa
 - kipu selässä tai kyljessä.
- **Diabeettinen ketoasidoosi**, jota ilmenee harvoin (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
Diabeettisen ketoasidoosin merkkejä ovat (ks. myös kohta 2, ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”):
- kohonnut ketonipitoisuus, joka todetaan virtsa- tai verikokeissa
 - nopea laihtuminen
 - huonovointisuus tai oksentelu
 - mahakipu
 - voimakas janon tunne
 - nopea ja syvä hengitys
 - sekavuus
 - poikkeava uneliaisuus tai väsymys
 - makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.
- Tämä voi ilmetä veren sokeriarvoista riippumatta. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Qtrilmet-hoidon tilapäisesti tai pysyvästi.

Lopeta Qtrilmet-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmenee jokin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Välilihan nekrotisoiva faskiitti** eli Fournier’n gangreeni on sukupuolielinten tai niiden ja peräaukon välisen alueen vakava pehmytkudosinfektio, hyvin harvinainen (ks. kohta 2 ”Diabetekseen liittyvät iho- ja jalkavaivat”).

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Matalat verensokeriarvot (hypoglykemia)**. Tätä ilmenee hyvin yleisesti (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä), jos valmistetta käytetään muiden hypoglykemiaa aiheuttavien diabeteslääkkeiden kanssa.
Matalan verensokerin merkkejä ovat:
 - tärinä, hikoilu, voimakas ahdistuneisuuden tunne, nopea sydämensyke
 - nälän tunne, päänsärky, näkömuutokset
 - mielialan muutos tai sekavuus.
Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä on tehtävä, jos edellä mainittuja oireita esiintyy.

Muita Qtrilmet-valmisteen käytön yhteydessä ilmeneviä haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai mahakipu
- ruokahaluttomuus

- ylähengitystieinfektiot, kuten:
 - o rintakehän yläosan tai keuhkojen tulehdus
 - o sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kipu ja tukkoisuuden tunne poskien ja silmien takana (sivuontelotulehdus)
 - o nenän tai kurkun tulehdus (nenänielun tulehdus) (merkkejä voivat olla nuhakuume tai kurkkukipu).

Yleiset

- sukuelininfektio (hiivasieni-infektio) peniksessä tai emättimessä (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen erite tai haju)
- selkäkipu
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- huimaus
- väsymys
- vaikea nivelkipu (artralgia)
- mahakipu ja ruuansulatusvaivat (ylävatsavaivat)
- oksentelu, mahatulehdus (gastriitti)
- vatsan tai suoliston tulehtuminen, joka yleensä johtuu infektiosta (maha-suolitulehdus)
- päänsärky, lihaskipu (myalgia)
- muutokset verikokeiden tuloksissa (muutokset veren kolesteroli- tai rasva-arvoissa, punaisten verisolujen määrän suurentuminen tai munuaisten kreatiniinipuhdistuman pienentyminen)
- ihottuma
- makumuutokset
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (perifeerinen turvotus).

Melko harvinaiset

- janon tunne
- ummetus
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- suun kuivuminen
- painon lasku
- heikentynyt munuaisten toiminta, suurentuneet kreatiniini- tai urea-arvot (näkyvät verikokeissa)
- ihottuma, johon saattaa liittyä kohoumia, ihon ärtymistä tai kutinaa
- erektion saamisen tai ylläpitämisen vaikeus (erektiohäiriö)
- sieni-infektio
- lievä allerginen (yliherkkyys-) reaktio (ihottuma)
- sukupuolielinten alueen kutina (genitaalialueen tai vulvovaginaalinen pruritus) tai epämiellyttävät tuntemukset virtsatessa.

Hyvin harvinaiset

- veren B12-vitamiiniarvon pieneneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeiden tuloksissa, maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon punoitus (eryteema), kutina tai kutiava ihottuma (nokkosihottuma).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä oppaassa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liiitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qtrilmet-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qtrilmet sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat metformiini, saksagliptiini ja dapagliflotsiini.
Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit:
 - o Yksi tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa dapagliflotsiinia.
 - Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit:*
 - o Yksi tabletti sisältää 1 000 mg metformiinihydrokloridia, saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa dapagliflotsiinia.
- Muut aineet ovat:
 - o tabletin ydin: karmelloosinatrium (E466) (ks. kohta 2 ”Sisältää natriumia”), mikrokiteinen selluloosa (E460i), krospovidoni (E1202), hypromelloosi (E464), laktoosi (ks. kohta 2 ”Qtrilmet sisältää laktoosia”), magnesiumstearaatti (E470b), piidioksidi (E551), hammaslääkintään.
 - o kalvopäällyste:
Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit:
Makrogoli (E1524), poly(vinyylialkoholi) (E1203), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).
Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit:
Makrogoli (E1524), poly(vinyylialkoholi) (E1203), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit ovat beigenvärisiä, kaksoiskuperia, 11 x 21 mm, soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu "3005".

Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit ovat vihreitä, kaksoiskuperia, 11 x 21 mm, soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu "3002".

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit ja Qtrilmet 1 000 mg / 2,5 mg / 5 mg säädellysti vapauttavat tabletit ovat saatavilla läpipainopakkauksissa. Pakkauskoot ovat 14, 28, 56 ja 196 säädellysti vapauttavaa tablettia kalenteriläpipainopakkauksissa ja 14, 28, 56, 60 ja 196 säädellysti vapauttavaa tablettia läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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