

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta  
Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

### Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta

Barna, mindkét oldalán domború, 9,5 × 20 mm-es ovális filmtabletta, az egyik oldalán „5/850”, a másik oldalán „1067” bevéséssel.

### Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta

Sárga, mindkét oldalán domború, 10,5 × 21,5 mm-es ovális filmtabletta, az egyik oldalán „5/1000”, a másik oldalán „1069” bevéséssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Ebymect felnőtteknél a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott, a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem kellően kontrollált szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- a diabetes kezelésére más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel kombinálva olyan betegeknél, akik szénhidrátanyagcsere-egyensúlya nem kellően kontrollált a metforminnal és ezekkel a gyógyszerekkel.
- külön-külön tablettában adott dapagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

A kezelések kombinációira, a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra és a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatásokra, valamint a vizsgált populációkra vonatkozó vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

#### *Normál veseműködésű felnőttek (glomerulus filtrációs ráta [GFR] $\geq$ 90 ml/perc)*

Az ajánlott adag naponta kétszer egy tablettá. Tablettánként fix dózisban dapagliflozint és metformint tartalmaz (lásd 2. pont).

*A diabetes kezelésére az olyan betegeknél, akik szénhidrátanyagcsere-egyensúlya a metformin monoterápiával vagy a metformin más gyógyszerekkel történő kombinációjával nem kellően kontrollált*  
Azoknak a betegeknél, akik a metformin monoterápiával vagy a metformin más gyógyszerekkel történő kombinációjával, nincsenek megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban, a diabetes kezelésére olyan teljes napi dózisban kell kapják az Ebymect-et, hogy megfeleljen 10 mg dapagliflozinnak, plusz a már önmagában szedett metformin teljes napi adagja vagy legközelebbi, terápiásan megfelelő dózisa. Amikor az Ebymect-et inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciónak fokozó hatóanyaggal, például egy szulfonilureával kombinálva alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy szulfonilureára lehet szükség (lásd 4.5 és 4.8 pont).

#### *A különálló dapagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek*

Azoknak a betegeknél, akiket külön-külön adott dapagliflozinról (10 mg-os teljes napi dózis) és metforminról állítanak át Ebymect-re, ugyanabban a napi adagban kell a dapagliflozint és a metformint kapniuk, mint amit már szedtek, vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózist.

### Kihagyott adag

Ha egy adag kimaradt, azt be kell venni, amint az a beteg eszébe jut. Azonban, egyidőben kétszeres adagot nem szabad bevinni. Ha a következő adag bevitelének majdnem eljön az ideje, ki kell hagyni az elfelejtett adagot.

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

A GFR értékét a metformintartalmú gyógyszerekkel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin teljes napi adagját lehetőleg naponta 2-3 adagra kell elosztani. Azoknál a betegeknél, akiknél a GFR  $<$  60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre az Ebymect megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

### **1. táblázat Vesekárosodásban szenvedő betegek adagja**

GFR ml/perc	Metformin	Dapagliflozin
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	A maximális napi dózis 10 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele.	A maximális napi dózis 10 mg.
30-44	A maximális napi adag 1000 mg.	A maximális napi dózis 10 mg.

	A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele.	A dapagliflozin glükózsztencsökkentő hatásossága csökken.
< 30	A metformin ellenjavallt.	A maximális napi dózis 10 mg. A korlátozott mennyiségű tapasztalat miatt nem ajánlott a dapagliflozin-kezelés elkezdése az olyan betegeknek, akiknél a GFR < 25 ml/perc. A dapagliflozinnek ilyenkor valószínűleg nincs glükózsztencsökkentő hatása.

#### *Májkárosodás*

Ezt a gyógyszert tilos májkárosodásban szenvedő betegeknek alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

#### *Idősek (≥ 65 év)*

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknek nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, ezt a gyógyszert az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktacidózis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Ebymect biztonságosságát és hatásosságát 0 - <18 éves gyermekek és serdülők esetén még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Az Ebymect-et naponta kétszer - a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében -, étkezéssel együtt kell alkalmazni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az Ebymect ellenjavallt az alábbi betegeknek:

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabeteses ketoacidózis) (lásd 4.4 pont);
- diabeteses pre-coma;
- súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc) (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például:
  - dehydratio,
  - súlyos fertőzés,
  - sokk;
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például:
  - szív vagy légzési elégtelenség,
  - nemrég lezajlott myocardialis infarctus,
  - sokk;
- májkárosodás (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont);
- akut alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.5 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Laktacidózis

A laktacidózis, olyan nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktacidózis kockázatát.

Dehydratio (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin alkalmazását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést akutan károsítható gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktacidózis kockázatáról. A laktacidózisra jellemző az acidotikus diszpnoe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazmalaktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát-piruvat arány.

##### Veseműködés

A dapagliflozin glükózsztintcsökkentő hatásossága függ a veseműködéstől, és kisebb azoknál a betegeknél, akiknél a GFR < 45 ml/perc, illetve valószínűleg megszűnik súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont).

A metformin a veséken keresztül választódik ki, és a közepesen súlyos - súlyos vesekárosodás növeli a laktacidózis kockázatát (szintén lásd a „Laktacidózis” részt a 4.4 pontban). A vesefunkciót értékelni kell a kezelés elkezdése előtt és azt követően rendszeresen (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

A károsodott veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, vagy akkor, amikor NSAID-kezelést kezdenek el.

##### Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumendepléció és/vagy a hypotonia kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a dapagliflozin fokozza a diuresist, ami a vérnyomás klinikai vizsgálatokban megfigyelt, mérsékelt csökkenéséhez vezethet (lásd 5.1 pont). Ez még kifejezettebb lehet a magas vércukorszintű betegeknél.

Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás dapagliflozin-indukálta csökkenése veszélyes lehet, mint például a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel vagy az idősebb betegeknél.

Olyan interkurrens betegségek esetén, amelyek volumendepléciót okozhatnak (mint például gastrointestinalis kórkép), javasolt gondosan monitorozni a volumen státuszt (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a hematokritot is) és az elektrolitokat. Az olyan betegeknek, akiknél volumendepléció alakul ki, a hiány korrekciójáig a kezelés átmeneti abbahagyása javasolt (lásd 4.8 pont).

### Diabeteses ketoacidózis

Diabeteses ketoacidózis (DKA) ritka eseteit, köztük életet veszélyeztető és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek az SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknek, beleértve a dapagliflozint is. Számos bejelentésben ez az állapot atípusos volt, és csak mérsékelt vércukorszint-emelkedéssel járt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti értékekkel. Nem ismert, hogy a DKA nagyobb valószínűséggel fordul-e elő a dapagliflozin magasabb dózisai esetén.

A DKA kockázatát feltétlenül mérlegelni kell az olyan atípusos tünetekkel járó esetekben, mint például a hányinger, hányás, anorexia, hasi fájdalom, túlzott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság. A vércukorszinttől függetlenül, a ketoacidózis fennállását azonnal ki kell vizsgálni a betegeknek, ha ilyen tünetek jelentkeznek.

Az SGLT2-gátló kezelést azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknek, akiknél a ketoacidózis gyanúja felmerül vagy az bizonyított.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknek a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknek a ketontestek monitorozása javasolt, ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. A dapagliflozin-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

A dapagliflozin-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórtörténetében a ketoacidózisra hajlamosító tényezőket.

A DKA kockázata nagyobb lehet azoknál a betegeknek, akiknél csökkent a béta-sejt működési rezerv (például 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek alacsony C-peptid-szint mellett vagy felnőtteknél latens autoimmun diabetesben (LADA) vagy a beteg kórtörténetében szereplő pancreatitis esetében) vagy olyan állapotokban, amelyek korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezetnek, olyan betegeknek, akiknél az inzulinadagot csökkentették, illetve akut betegség, műtéti beavatkozás vagy alkohol-abusus következtében megnövekedett inzulinigényű betegeknek. Ezeknél a betegnek az SGLT2-gátlókat elővigyázatosan kell alkalmazni.

Előzőleg SGLT2-gátló kezelés mellett DKA-ban szenvedő betegeknek az SGLT2-gátló kezelés újraindítása nem javasolt, kivéve, ha egyéb egyértelmű kiváltó tényezőt nem azonosítottak és azt meg nem szüntették.

Az Ebymect-t biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek nem igazolták, és az Ebymect nem javallott ezeknek a betegnek a kezelésére. Az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek vizsgálataiban a DKA gyakori frekvenciával fordult elő.

### A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát necrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.8 pont). Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a necrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni az Ebymect szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

### Húgyúti fertőzések

A vizeletbe történő cukor kiválasztás összefüggésben lehet a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával; ezért a pyelonephritis vagy urosepsis kezelésekor a gyógyszer adásának átmeneti abbahagyását kell mérlegelni.

### Idősek ( $\geq 65$ év)

Az időskorú betegeknél nagyobb lehet a volumendepléció kockázata, mert őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal.

Az idősebb betegeknek nagyobb valószínűséggel károsodott a veseműködésük, és/vagy kezelik őket olyan vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, amelyek módosíthatják a vesefunkciót, mint például az angiotenzinkonvertáló-enzim-inhibitorok (ACE-gátlók) és az angiotenzin-II 1-es típusú receptorblokkolók (ARB-k). A veseműködés tekintetében ugyanazok az ajánlások vonatkoznak az idősebb betegekre, mint minden más betegre (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

### Szívelégtelenség

A dapagliflozinnal a NYHA IV. stádiumú betegeknél szerzett tapasztalat korlátozott.

### Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-gátlóval végzett, folyamatban lévő, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsődlegesen a lábujj) amputációval járó esetek számának a növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Csakúgy, mint minden diabeteses beteg esetében, fontos a betegek figyelmét felhívni a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásra.

### Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa miatt a gyógyszert szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

### Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Sebészeti beavatkozások

A metformin adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

## A korábban megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő 2-es típusú diabetes betegek klinikai státuszának megváltozása

Mivel a gyógyszer metformint tartalmaz, egy olyan, a gyógyszer mellett korábban megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő 2-es típusú diabeteses betegnél, akinél laboratóriumi eltérések vagy egy betegség klinikai képe alakul ki (különösen akkor, ha az bizonytalan és rosszul meghatározott betegség), azonnal keresni kell a ketoacidózisra vagy a laktátacidózisra utaló bizonyítékokat. A vizsgálatok közé kell tartozzon a szérum elektrolitok és ketonok, a vércukorszint, és ha az indokolt, akkor a vér pH-értékének, a laktát-, piruvát- és metforminszinteknek a vizsgálata. Ha az acidózis bármelyik formája kialakul, akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni, és egyéb megfelelő, a korrekcióra irányuló intézkedéseket kell tenni.

### Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

A dapagliflozin és a metformin többszöri adagjainak egyidejű alkalmazása egészséges alanyoknál nem változtatja meg jelentősen sem a dapagliflozin, sem a metformin farmakokinetikáját.

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az Ebymect-tel. Az alábbi megállapítások az egyes hatóanyagokkal kapcsolatban rendelkezésre álló információkat tükrözik.

### Dapagliflozin

#### Farmakodinámiás kölcsönhatások

##### *Diuretikumok*

A gyógyszer kiegészítheti a tiazid- és kacsdiuretikumok diuretikus hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

##### *Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok*

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Ezért a dapagliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisú inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Farmakokinetikai kölcsönhatások

A dapagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuroniltranszferáz 1A9 (UGT1A9) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe.

Az *in vitro* vizsgálatokban a dapagliflozin nem gátolta a citokróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket. Ezért a gyógyszer várhatóan nem változtatja meg az ezen enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

#### Más gyógyszerek dapagliflozinra gyakorolt hatása

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a dapagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a vogliboz, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán vagy a szimvasztatin.



A dapagliflozin rifampicinnel (ami különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) történt egyidejű alkalmazást követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának (AUC) 22%-os csökkenését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz excretióra. A dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

A dapagliflozin mefenamik-savval (ami egy UGT1A9-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának 55%-os növekedését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem javasolt.

#### *A dapagliflozin hatása más gyógyszerekre*

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatokban a dapagliflozin nem változtatta meg a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán, a digoxin (egy Pgp-szubsztrát) vagy a warfarin (S-warfarin, egy CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikáját vagy a warfarin INR-rel mért antikoaguláns hatását. Egyetlen 20 mg-os adag dapagliflozin és szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát) kombinációja a szimvasztatin AUC 19%-os emelkedését és a szimvasztatinsav AUC 31%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin- és a szimvasztatinsav-expozíció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak.

#### *Az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) vizsgálatra kifejtett zavaró hatás*

Az 1,5-AG vizsgálat nem ajánlott a glikémiás kontroll ellenőrzésére, mivel az SGLT2-gátló kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelésekor az 1,5-AG mérése megbízhatatlan eredményt ad. A glikémiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszerek alkalmazása javasolt.

#### *Gyermekek és serdülők*

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

#### Metformin

##### *Együttadása nem ajánlott*

A renális tubuláris szekréciónal eliminálódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános renális tubuláris transzportrendszerekért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin szisztémás expozícióját (AUC) és 81%-kal a  $C_{max}$ -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekréciónal eliminálódnak.

##### *Alkohol*

A gyógyszer metformin hatóanyagtartalma miatt az alkoholintoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás esetén (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek szedését kerülni kell.

##### *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálat megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Óvatossággal adható kombinációk

A glükokortikoidoknak (szisztémásan és lokálisan alkalmazva) a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinsic hyperglykaemiás aktivitásuk van. A betegeket erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

### *Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok*

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Ezért a metforminnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az Ebymect terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A dapagliflozinnal kezelt patkányokkal végzett vizsgálatok a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszakban a fejlődő vesékre gyakorolt toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). Ezért a gyógyszer alkalmazása a terhesség második és harmadik trimesztere alatt nem ajánlott. A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A kóros vércukorszint következtében kialakuló magzati rendellenességek kockázatának csökkentése érdekében, amikor a beteg terhességet tervez, valamint a terhesség ideje alatt nem ajánlott, hogy a diabetes kezelése ezzel a gyógyszerrel történjen, hanem inzulin alkalmazásával tartsák a vércukorszinteket a lehető legközelebb a normál értékekhez.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer vagy a dapagliflozin (és/vagy annak metabolitjai) kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a dapagliflozin anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott a szoptatás alatt.

### Termékenység

A gyógyszer vagy a dapagliflozin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Hím és nőstény patkányoknál a dapagliflozin egyetlen vizsgált dózisban sem mutatott a fertilitásra gyakorolt hatásokat. A metformin esetén az állatokon végzett kísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást (lásd

5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ebymect nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor ezt a gyógyszert más, ismerten hypoglykaemiát okozó vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák és az ezzel járó szédülést, mint a dapagliflozin mellékhatását figyelték meg (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Ebymect igazoltan bioekvivalens az egyidejűleg adott dapagliflozinnal és metforminnal (lásd 5.2 pont). Nincsenek terápiás klinikai vizsgálatok az Ebymect filmtablettával.

##### Dapagliflozin plusz metformin

###### A biztonságossági profil összefoglalása

A metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezeléssel végzett 5, placebokontrollos vizsgálat analízisében a biztonságossági eredmények hasonlóak voltak a 13, dapagliflozinnal végzett placebokontrollos vizsgálat előre meghatározott összesített analízisének eredményével (lásd alább, Dapagliflozin, *A biztonságossági profil összefoglalása*). A dapagliflozin plusz metformin csoportban az egyes összetevőkkel kapcsolatban jelentettekhez képest nem azonosítottak további mellékhatásokat. Egy különálló, a metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés összesített analízisében 623 beteget kezeltek a metformin mellé kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozinnal, és 523 beteget kezeltek placebo plusz metforminnal.

##### Dapagliflozin

###### A biztonságossági profil összefoglalása

A 2-es típusú diabetesben végzett klinikai vizsgálatokban több mint 15 000 beteget kezeltek dapagliflozinnal.

A biztonságosság és a tolerabilitás elsődleges vizsgálatát egy előre meghatározott, összesített analízisben végezték, 13, rövid ideig tartó (legfeljebb 24 hetes), placebokontrollos vizsgálatban, 2360, 10 mg dapagliflozinnal kezelt, és 2295, placebóval kezelt betegnél.

A dapagliflozin cardiovascularis végpontú vizsgálatában (DECLARE, lásd 5.1 pont) 8574 beteg kapott 10 mg dapagliflozint, és 8569 beteg kapott placebót, ahol az expozíció medián időtartama 48 hónap volt. Összesen 30 623 betegév volt a dapagliflozin-expozíció.

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a genitális fertőzés volt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a placebokontrollos dapagliflozin plusz metformin klinikai vizsgálatokban, a dapagliflozin klinikai vizsgálatokban és a metformin klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően. Egyiknél sem észlelték, hogy dózisfüggő lenne. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat Mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>		Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók <sup>*,b,c</sup> Húgyúti fertőzés <sup>*,b,d</sup>	Gombás fertőzés <sup>**</sup>		A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) <sup>b,k</sup>
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hypoglykaemia (amikor szulfonilureával vagy inzulinnal alkalmazzák) <sup>b</sup>		Volumendepléció <sup>b,c</sup> Szomjúság <sup>**</sup>	Diabetes es ketoacidózis <sup>b,k,l</sup>	Laktátacidózis B <sub>12</sub> -vitamin-hiány <sup>a,h</sup>
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		Ízérzés zavara <sup>a</sup> Szédülés			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gastrointestinális tünetek <sup>a,i</sup>		Székrekedés <sup>**</sup> Szájszárazság <sup>**</sup>		
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>					Májfunkciós eltérések <sup>a</sup> Hepatitis <sup>a</sup>
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Bőrkiütés <sup>m</sup>			Urticaria <sup>a</sup> Erythema <sup>a</sup> Pruritus <sup>a</sup>
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		Hátfájás <sup>*</sup>			
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Dysuria Polyuria <sup>*,f</sup>	Nocturia <sup>**</sup>		
<i>A nemi szervekkel és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>			Vulvovaginális pruritus <sup>**</sup> Genitális pruritus <sup>**</sup>		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Emelkedett hematokrit <sup>g</sup> A kreatinin renalis clearance-e csökkent a kezelés elkezdésekor <sup>b</sup>	Emelkedett kreatininszint a vérben a kezelés elkezdésekor <sup>**,b</sup> Emelkedett karbamidszint a vérben <sup>**</sup> Testtömegcsökken		

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
		Dyslipidaemia <sup>l</sup>	és <sup>**</sup>		

<sup>a</sup>A metforminnal kapcsolatos mellékhatások és a gyakorisági kategóriák a metformin Európai Unióban érvényes Alkalmazási előírásának információin alapulnak.

<sup>b</sup>További információkért lásd az alábbi, megfelelő alpontokat.

<sup>c</sup>A vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók közé tartozó, előre meghatározott, preferált szakkifejezések: vulvovaginalis mycoticus fertőzés, vaginalis fertőzés, balanitis, gombás genitális fertőzés, vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginitis, candida balanitis, genitális candidiasis, genitális fertőzés, férfi genitális fertőzés, penis fertőzés, vulvitis, bakteriális vaginitis, abscessus vulvae.

<sup>d</sup>A húgyúti fertőzés a következő preferált szakkifejezéseket foglalja magába, a bejelentési gyakoriság szerinti sorrendben: húgyúti fertőzés, cystitis, Escherichia húgyúti fertőzés, genitourinális fertőzés, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, vesefertőzés és prostatitis.

<sup>e</sup>A volumendeplicióhoz tartozó, preferált szakkifejezések: dehydratio, hypovolaemia, hypotensio.

<sup>f</sup>A polyuriához tartozó preferált szakkifejezések: pollakisuria, polyuria, megnövekedett vizeletmennyiség.

<sup>g</sup>A vizsgálat megkezdésétől a hematokrit-értékben bekövetkezett átlagos változás 2,30% volt a 10 mg dapagliflozin, míg -0,33% a placebo esetén. 55% fölötti hematokrit-értéket a 10 mg dapagliflozinnal kezelt vizsgálati alanyok 1,3%-ánál, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyok 0,4%-ánál jelentettek.

<sup>h</sup>A hosszan tartó metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

<sup>i</sup>A gastrointestinalis tünetek, mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

<sup>j</sup>A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos százalékos változás a 10 mg dapagliflozin esetén a placebohoz képest sorrendben a következő volt: összkoleszterinszint 2,5% versus -0,0%; HDL-koleszterinszint 6,0% versus 2,7%; LDL-koleszterinszint 2,9% versus -1,0%; triglyceridek -2,7% versus -0,7%.

<sup>k</sup>Lásd 4.4 pont.

<sup>l</sup>A cardiovascularis végpontú vizsgálatban a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél jelentették (DECLARE).

A gyakoriság az évenkénti arányon alapul.

<sup>m</sup>A mellékhatást a dapagliflozin esetén, a forgalomba hozatalt követően azonosították. A bőrkiütés, a klinikai vizsgálatokban gyakoriság szerint felsorolt, következő preferált szakkifejezéseket foglalta magába: bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, pustularis bőrkiütés, hólyagos bőrkiütés és erythemás bőrkiütés. Az aktív és placebokontrollos klinikai vizsgálatokban (dapagliflozin, N = 5936, összes kontroll, N = 3403), sorrendben a bőrkiütés gyakorisága hasonló volt a dapagliflozin (1,4%) és az összes kontroll (1,4%) esetén.

<sup>\*</sup>A betegek  $\geq 2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva  $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették.

<sup>\*\*</sup>A betegek  $\geq 0,2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva  $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették a vizsgálok a vizsgálati kezeléssel lehetségesen összefüggő, valószínűleg összefüggő vagy összefüggő esetként.

## Kiválasztott mellékhatások leírása

### Dapagliflozin plusz metformin

#### Hypoglykaemia

A metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin kombinációval végzett vizsgálatokban a nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról hasonló gyakorisággal számoltak be a 10 mg dapagliflozin plusz metforminnal kezelt csoportban (6,9%), mint a placebo plusz metformin csoportban (5,5%). Jelentős hypoglykaemiás eseményekről nem számoltak be. Hasonló megfigyeléseket végeztek a gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél a dapagliflozin és metformin kombináció alkalmazásakor.

A metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálatban, legfeljebb 24 hét alatt, a 10 mg dapagliflozinnal plusz metforminnal és szulfonilureával kezelt betegek 12,8%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról, míg a placebót plusz metformint és szulfonilureát kapó betegeknél ez 3,7% volt. Nem jelentettek jelentős hypoglykaemiás epizódokat.

### Dapagliflozin

#### *Vulvovaginitis, balanitis és az ezekkel összefüggő genitális infekciók*

A 13 vizsgálat összesített biztonságossági adatai alapján vulvovaginitisről, balanitisről és az ezekkel összefüggő genitális infekciókról a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 5,5%-ánál, míg a placebót kapók 0,6%-ánál számoltak be. A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és ez csak ritkán tette szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél (sorrendben 8,4% a dapagliflozin és 1,2% a placebo esetében), és azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnesisében már ilyen szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő ismétlődő infekció.

A DECLARE-vizsgálatban a genitális fertőzés súlyos nemkívánatos eseményben szenvedő betegek száma csekély volt, és egyensúlyban volt: egyaránt 2 beteg a dapagliflozin- és a placebocsoportban is.

#### *A gát nekrotizáló fasciitis (Fournier-gangraena)*

Az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél, beleértve a dapagliflozint is, a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.4 pont).

A DECLARE-vizsgálatban, amelyben 17 160, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget kezeltek és az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, összesen 6 esetben jelentettek Fournier-gangraena-t, egy alkalommal a dapagliflozinnal kezelt csoportban és öt alkalommal a placebo-csoportban.

#### *Hypoglykaemia*

A hypoglykaemia gyakorisága minden vizsgálatban az alkalmazott háttérkezelés típusától függött.

A metforminhoz vagy a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítésként adott dapagliflozin kezeléssel végzett vizsgálatokban a nem jelentős hypoglykaemiás epizódok gyakorisága a legfeljebb 102 hetes kezelés esetén a terápiás csoportok között hasonló (< 5%) volt, beleértve a placebót is. Az összes vizsgálatban a jelentős hypoglykaemiás események nem gyakoriak, és a dapagliflozinnal vagy placebóval kezelt csoportokban hasonlóak voltak. Az inzulinhoz kiegészítésként adott kezelésekkel végzett vizsgálatokban a hypoglykaemia magasabb arányát figyelték meg (lásd 4.5 pont).

Az inzulinhoz kiegészítésként adott, legfeljebb 104 hetes egyik vizsgálatban a 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegeknél a jelentett jelentős hypoglykaemiás epizódok aránya 0,5% volt a 24. héten, és 1,0% volt a 104. héten, és a placebóval plusz inzulinnal kezelt csoport betegeinél 0,5% volt a 24. és a 104. héten. A 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegek 40,3%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról a 24. héten, és 53,1%-ánál a 104. héten, míg a placebót plusz inzulint kapó betegeknél ez sorrendben 34,0% és 41,6% volt.

A DECLARE-vizsgálatban nem figyelték meg a dapagliflozin-kezelés mellett a major hypoglykaemia placebóhoz viszonyított, fokozott kockázatát. Major hypoglykaemiás eseményekről a dapagliflozinnal kezelt betegek közül 58-nál (0,7%), míg a placebóval kezelt betegek közül 83-nál (1,0%) számoltak be.

#### *Volumendepléció*

A 13 vizsgálat összesített biztonságossági adatai alapján a volumendeplécióra utaló reakciókról (beleértve a dehidrációról, hypovolaemiáról vagy hypotensióról szóló jelentéseket) számoltak be a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 1,1%-ánál és a placebót kapók 0,7%-ánál: súlyos reakciók a betegek < 0,2%-ánál alakultak ki, és a 10 mg dapagliflozin és placebo között egyensúlyban voltak (lásd 4.4 pont).

A DECLARE-vizsgálatban azoknak a betegeknél a száma, akiknél volumendeplécióra utaló események fordultak elő, egyensúlyban volt a terápiás csoportok között: 213 (2,5%) a dapagliflozin-, és 207 (2,4%) a placebocsoportban. Súlyos nemkívánatos eseményekről a dapagliflozin-csoportban 81 (0,9%), míg a placebocsoportban 70 (0,8%) esetben számoltak be. Az események általában egyensúlyban voltak a terápiás csoportok között, az életkor, a vízajtó alkalmazása, a vérnyomás és az ACE-I/ARB alkalmazása

szerinti alcsoportokban is. Az olyan betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, 19 súlyos, volumendeplesióra utaló nemkívánatos esemény volt a dapagliflozin-csoportban, és 13 ilyen esemény a placebo csoportban.

#### *Diabetikus ketoacidózis*

A DECLARE-vizsgálatban, amelyben az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, diabetikus ketoacidózist 27 betegnél jelentettek a 10 mg-os dapagliflozin-, és 12 betegnél jelentettek a placebo csoportban. Az események a vizsgálati periódus alatt egyenletesen fordultak elő. A dapagliflozin-csoportban a diabetikus ketoacidózist mutató 27 beteg közül 22 egyidejűleg inzulin-kezelést is kapott az adott időpontban. A 2-es típusú diabetes mellitus esetén a ketoacidózis lehetséges bekövetkezése várható (lásd 4.4 pont).

#### *Húgyúti fertőzések*

A 13 vizsgálat összesített biztonságossági adatai alapján a placebohoz viszonyítva a 10 mg dapagliflozin esetén gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről (sorrendben 4,7% versus 3,5%, lásd 4.4 pont). A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és csak ritkán tették szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél, és azok a betegek, akiknek a korábbi anamnézisében szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő recidív infekció.

A DECLARE-vizsgálatban súlyos húgyúti fertőzésekről kevésbé gyakran számoltak be a 10 mg dapagliflozin-kezelés mellett, szemben a placeboval, ami sorrendben 79 (0,9%) esemény, illetve 109 (1,3%) esemény volt.

#### *Emelkedett kreatininszint*

Az emelkedett kreatininszinttel kapcsolatos mellékhatásokat csoportosították (például a csökkent renális kreatinin-clearance, a vesekárosodás, a vér emelkedett kreatininszintje és a csökkent glomeruláris filtrációs ráta). A mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 3,2%-ánál, míg a placebo csoportba tartozó betegek 1,8%-ánál jelentették. A normális vagy az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek (kiindulási eGFR  $\geq$  60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) esetén a mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 1,3%-ánál, míg a placebo csoportba tartozó betegek 0,8%-ánál jelentették. Ezek a mellékhatások gyakoribbak voltak azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR kiindulási értéke  $\geq$  30 és < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt (18,5% a 10 mg dapagliflozin, illetve 9,3% a placebo esetén).

Azoknak a betegeknél a további vizsgálata, akiknél vesével kapcsolatos nemkívánatos események jelentkeztek, azt mutatta, hogy legtöbbjüknek a szérumban a kreatininszintjük változása a kiindulási értékhez képest  $\leq$  44  $\mu$ mol/l ( $\leq$  0,5 mg/dl) volt. A kreatininszint emelkedése általában átmeneti volt a folyamatos kezelés során, vagy reverzibilis volt a kezelés leállítását követően.

A DECLARE-vizsgálatban, beleértve az idős betegeket és a vesekárosodásban szenvedő betegeket is (eGFR kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), az eGFR az idő múlásával mindkét terápiás csoportban csökkent. Az első évben az átlagos eGFR kissé alacsonyabb volt, és a negyedik évben az átlagos eGFR kismértékben magasabb volt a dapagliflozin-csoportban, mint a placebo csoportban.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A dapagliflozin haemodialysissel történő eltávolítását nem vizsgálták. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

### Dapagliflozin

A dapagliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 500 mg-os *per os* dóziséig (ami a maximális javasolt humán dózis 50-szerese) nem mutatott semmilyen toxicitást. Ezeknél a vizsgálati alanyoknál a dózistól függő időtartamon keresztül cukor volt kimutatható a vizeletben (az 500 mg-os dózis esetén legalább 5 napig), és nem számoltak be dehydratioról, hypotoniáról vagy elektrolit-egyensúlyzavarról, és nem észleltek klinikailag jelentős, a QTc-távolságra gyakorolt hatást sem. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a placebónál észlelthez hasonló volt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egészséges alanyoknak és 2-es típusú diabeteses betegeknek 2 hétig naponta egyszer legfeljebb 100 mg-os dózisokat adtak (ami a maximális javasolt humán dózis 10-szerese), a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága kissé magasabb volt, mint a placebo esetén, és nem volt dózisfüggő. A nemkívánatos események, köztük a dehydratio vagy a hypotonia aránya a placebo mellett észlelthez hasonló volt, és nem voltak a laboratóriumi paraméterekben bekövetkező, klinikailag jelentős, dózisfüggő változások, beleértve a szérum elektrolitszinteket és a vesefunkció biológiai markereit is.

Túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függő, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

### Metformin

Hypoglykaemiát nem tapasztaltak legfeljebb 85 gramm metformin adagig, de a laktátacidózis előfordult ilyen esetekben is. Jelentős túladagolás vagy a metformin egyidejű kockázatai laktátacidózishoz vezethetnek. A laktátacidózis olyan sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni (lásd 4.4 pont). A laktát és a metformin leghatásosabban haemodialysissel távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD15

### Hatásmechanizmus

Az Ebymect két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: a dapagliflozint, ami egy SGLT2- inhibitor, és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

### Dapagliflozin

A dapagliflozin az SGLT2-nek egy igen potens ( $K_i$ : 0,55 nM), szelektív és reverzibilis inhibitora.

Az SGLT2 dapagliflozinnal történő gátlása csökkenti a proximális renális tubulusokban a glükóz glomeruláris filtrátumból történő reabszorpcióját, a nátriumreabszorpció egyidejű csökkenésével, ami a glükóz vizelettel történő excretiójához és ozmotikus diuresishez vezet. Ezért a dapagliflozin fokozza a nátrium disztális tubulusokba történő transzportját, ami növeli a tubuloglomerularis feedback-et, és csökkenti az intraglomerularis nyomást. Ez, ozmotikus diuresissel kombinálva a volumtúlerhelés csökkenéséhez, csökkent vérnyomáshoz és alacsonyabb preload-hoz és afterload-hoz (végdiasztolés és



végyszisztolés rosthosszhoz) vezet, amelyeknek kedvező hatásai lehetnek a cardialis remodellingre és a vesefunkció megőrzésére. További hatások közé tartozik a hematokritérték emelkedése és a testtömeg csökkenése. A dapagliflozin kedvező cardialis és renalis hatásai nem kizárólag a vércukorszint-csökkentő hatástól függenek.

A dapagliflozin a vizelettel történő glükóz excretióhoz vezető renális glükóz-reabszorpció csökkentésével egyaránt javítja az éhomi és a posztprandiális plazma glükózszintet is. Ez, az első dózis után megfigyelt glükóz-excretio (glucosuriás hatás) a 24 órás adagolási intervallum alatt is folytatódik, és a kezelés időtartama alatt megmarad. Az ezen a mechanizmuson keresztül a vesék által kiürített glükóz mennyisége függ a vércukorszinttől és a GFR-től. Ezért a normális vércukorszintű alanyoknál a dapagliflozin hypoglykaemiát okozó hatása csekély. A dapagliflozin nem rontja a hypoglykaemiára normálisan adott endogén glükóztermeléshez vezető válaszreakciót. A dapagliflozin az inzulinszekréciónál és az inzulin hatásától függetlenül hat. A dapagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást észleltek.

Az SGLT2 szelektíven expresszálódik a vesékben. A dapagliflozin nem gátol más, a glükóz perifériás szövetekbe történő transzportjához fontos egyéb glükóz transzportereket, és > 1400-szor szelektívebben kötődik az SGLT2-höz, mint az SGLT1-hez, ami a glükóz felszívódásáért felelős, a belekben található legfontosabb transzporter.

### Metformin

A metformin egy antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, ami mind a bazális, mind a postprandiális plazma glükózszintet csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciónál, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül hathat:

- a gluconeogenesis és a glycogenolysis gátlásával csökkenti a hepaticus glükóztermelést,
- mérsékelten növeli az inzulinszenzitivitást, javítja a perifériás glükózfelvételt és felhasználást az izmokban,
- késlelteti az intestinális glükózfelszívódást.

A metformin a glikogén-szintetázra hatva serkenti az intracellularis glikogénszintézist. A metformin növeli a membrán glükóz transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) specifikus típusainak transzportkapacitását.

### Farmakodinámiás hatások

#### Dapagliflozin

A dapagliflozin alkalmazását követően egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének növekedését figyelték meg. Tizenkét hétig adott napi 10 mg-os dapagliflozin dózis mellett a 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél naponta megközelítőleg 70 g glükóz választódott ki a vizeletbe (ami napi 280 kcal-nak felel meg). A legfeljebb 2 évig tartó, napi 10 mg-os dapagliflozin adás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél tartós glükóz-excretióra utaló bizonyítékot észleltek.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a dapagliflozin okozta, vizelettel történő glükóz-excretio ozmotikus diuresist, valamint a vizelet mennyiségének növekedését is eredményezi. A 10 mg dapagliflozinnal kezelt, 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél a vizelet mennyiségének növekedése a 12. héten is fennmaradt, és megközelítőleg napi 375 ml-t ért el. A vizelet mennyiségének növekedése a vizelettel történő nátrium-excretio kismértékű és átmeneti emelkedésével járt, ami nem okozott a szérum nátriumkoncentrációkban bekövetkező változást.

A vizelettel történő húgysav-excretio átmenetileg szintén fokozódott (3-7 napig), amit a szérumsavszint tartós csökkenése kísért. A 24. héten a szérumsavszint csökkenése  $-48,3 - -18,3 \mu\text{mol/l}$ -es ( $-0,87 - -0,33 \text{ mg/dl}$ -es) tartományba esett.

A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin és a naponta egyszer 10 mg dapagliflozin farmakodinámiai tulajdonságait egészséges alanyoknál hasonlították össze. A renális glükóz reabszorpció dinamikus egyensúlyi állapotú gátlása és a vizelettel történő glükóz excretio mennyisége egy 24 órás periódus alatt mindkét adagolási rend esetén azonos volt.

### Metformin

Embernél a glykaemiára gyakorolt hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatása van a lipid metabolizmusra. Közepesen hosszú vagy hosszú távú kontrollos klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterinszintet, az LDL-koleszterinszintet és a trigliceridszintet.

Klinikai vizsgálatokban a metformin alkalmazását állandó testtömegcsökkenés vagy a testtömeg mérsékelt csökkenése kísérte.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban bekövetkező javulás, illetve a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenése egyaránt integrált részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

A dapagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását olyan nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél vizsgálták, akiknél csak a diéta és a testmozgás, illetve az önmagában vagy egy DPP-4 inhibitorral (szitagliptin), szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban adott metformin nem biztosít megfelelő kontrollt. A dapagliflozin plusz metformin-kezelés minden dózisban a HbA1c és az éhomi plazma glükózsint (fasting plasma glucose, FPG) klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a kontrollhoz viszonyítva. A klinikailag releváns glykaemiás hatások a legfeljebb 104 hetes, hosszú távú kiterjesztés során fennmaradtak. A HbA1c csökkenését észlelték az alcsoportokban, beleértve a nemi hovatartozást, az életkort, a rasszot, a betegség időtartamát és a kiindulási testtömeg-indexet (BMI). Ezenkívül a 24. héten a kontrollhoz képest a kiindulási testtömegben bekövetkezett átlagos változás klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást észlelték a dapagliflozin és metformin kombinációval végzett kezelés esetén. A testtömeg-csökkenés a legfeljebb 208 hetes, hosszú távú kiterjesztés során fennmarad. Ezenkívül kimutatták, hogy a metformin mellé adott, napi kétszeri dapagliflozin-kezelés hatásos és biztonságos a 2-es típusú diabeteses betegeknél. Továbbá két 12 hetes, placebokontrollos vizsgálatot végeztek nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és hypertóniában szenvedő betegeknél.

A DECLARE-vizsgálatban, a standard kezelés mellé kiegészítésként adott dapagliflozin csökkentette a cardiovascularis és renális eseményeket a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

### Szénhidrátanyagcsere-egyensúly

#### Kiegészítő kombinált kezelés

Egy 52 hetes (52 és 104 hetes kiterjesztési időszakokkal bővített), aktív-kontrollos non-inferioritási vizsgálatban a 10 mg dapagliflozint a metforminhoz adott kiegészítő kezelésként értékelték, és a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott szulfonilureával (glipizid) hasonlították össze a nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél (HbA1c > 6,5% és ≤ 10%). Az eredmények a vizsgálat megkezdésétől az 52. hétig a HbA1c hasonló átlagos csökkenését mutatták, mint a glipizid esetén, ezzel igazolva a non-inferioritást (3. táblázat). A 104. héten a kiindulási HbA1c-től mért korrigált átlagos változás sorrendben -0,32% volt a dapagliflozin, és -0,14% volt a glipizid esetén. A 208. héten a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás sorrendben -0,10% volt a dapagliflozin, és -0,20% volt a glipizid esetén. Az 52., a 104. és a 208. héten a dapagliflozinnal kezelt csoport betegeinek lényegesen kisebb arányánál (sorrendben 3,5%, 4,3% és 5,0%) észleltek legalább egy hypoglykaemiás eseményt, mint a glipiziddel kezelt csoportban (sorrendben 40,8%, 47% és 50,0%). A 104. és a 208. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 56,2% és 39,7% volt a dapagliflozinnal kezelt csoportban, illetve 50,0% és 34,6% volt a glipiziddel kezelt csoportban.

**3. táblázat A metforminhoz kiegészítésként adott dapagliflozint és glipizidet összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat 52. heti eredményei (LOCF<sup>a</sup>)**

<b>Paraméter</b>	<b>Dapagliflozin + metformin</b>	<b>Glipizid + metformin</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	7,69	7,74
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
A glipizid + metformin kezeléshez viszonyított különbség <sup>c</sup> (95%-os CI)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Testtömeg (kg)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	88,44	87,60
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>	-3,22	1,44
A glipizid + metformin kezeléshez viszonyított különbség <sup>c</sup> (95%-os CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés

<sup>b</sup>Olyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

<sup>d</sup>Non-inferior a glipizid + metformin kezeléshez képest

\*p-érték < 0,0001

Az önmagában adott metformin vagy a szitagliptinnel kombinált metformin, illetve a szulfonilurea vagy az inzulin (kiegészítő *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül, beleértve a metformint is) mellé adott dapagliflozin a HbA1c statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte a 24. héten, a placebo-t kapó betegekhez képest (p < 0,0001; 4., 5. és 6. táblázat). A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin statisztikailag szignifikáns módon csökkentette a HbA1c-t a 16. héten, a placebo-t kapó betegekhez képest (p < 0,0001; 4. táblázat).

A 24. héten megfigyelt HbA1c-csökkenés fennmaradt a kiegészítésként adott kombinációs vizsgálatokban. A metformin mellé kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálat esetén a HbA1c-csökkenés a 102. hétig mindvégig megmaradt (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin esetén -0,78%, és a placebo esetén 0,02%). A metformin plusz

szitagliptin esetén a 48. héten a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin esetén -0,44% és a placebo esetén 0,15% volt. A 104. héten az inzulin esetén (kiegészítő *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül, beleértve a metformint is) a kiindulási HbA1c-től mért korrigált átlagos változás csökkenés a 10 mg dapagliflozin mellett -0,71% és a placebo mellett -0,06% volt. A 48. és a 104. héten az inzulin dózis a kiindulási értékhez képest stabil, átlagosan napi 76 NE értéken maradt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegeknél. A placebocsoportban a kiindulási értékhez képest sorrendben egy 10,5 NE/nap és 18,3 NE/nap emelkedés volt (84 és 92 NE/nap átlagos középértékű dózis) a 48. és a 104. héten. A 104. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 72,4% volt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt csoportban, és 54,8% volt a placebocsoportban.

Az inzulint plusz metformint kapó betegek egy különálló analizisében a teljes vizsgálati populációban észlelthez hasonló HbA1c-csökkenést láttak az inzulin plusz metformin mellett dapagliflozinnal is kezelt betegeknél. A 24. héten a vizsgálat megkezdésétől észlelt HbA1c-változás az inzulin plusz metformin mellett dapagliflozinnal is kezelt betegeknél -0,93% volt.

**4. táblázat A metforminhoz vagy a metformin plusz szitagliptin kombinációhoz kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>)**

N <sup>c</sup>	Kiegészítő kombináció					
	Metformin <sup>1</sup>		Metformin <sup>1, b</sup>		Metformin <sup>1</sup> + szitagliptin <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin naponta egyszer 10 mg	Placebo naponta egyszer	Dapagliflozin naponta kétszer 5 mg	Placebo naponta kétszer	Dapagliflozin naponta egyszer 10 mg	Placebo naponta egyszer
	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Kiindulási érték (átlag)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>d</sup> (95%-os CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
<b>A betegek (%), akik elérték: HbA1c &lt; 7%</b>						
A kiindulási értékre korrigálva	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N = 87)		
<b>Testtömeg (kg)</b>						
Kiindulási érték (átlag)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>d</sup> (95%-os CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Rövidítések: QD: naponta egyszer; BID:naponta kétszer

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/nap; <sup>2</sup>Szitagliptin 100 mg/nap

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt (a vizsgálatból kiemelt betegek kiemelése előtti) adat alapján végzett elemzés

<sup>b</sup>Placebokontrollos 16 hetes vizsgálat

<sup>c</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálati gyógyszerből.

<sup>d</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

\*p-érték < 0,0001 versus placebo + *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer

\*\*p-érték < 0,05 versus placebo + *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer

\*\*\*A testtömegben bekövetkezett százalékos változást a legfontosabb másodlagos végpontként analizálták (p < 0,0001); az abszolút testtömeg-változást (kg-ban) egy nominális p-értékkal analizálták (p < 0,0001).

**5. táblázat A metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin kombináció 24 hetes placebokontrollos vizsgálati eredményei**

	Kiegészítő kombináció	
	Dapagliflozin 10 mg	Szulfonilurea + metformin <sup>1</sup> Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Kiindulási érték (átlag)	8,08	8,24
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup> (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>A betegek (%), akik elérték:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7%</b>		
A kiindulási értékre korigálva	31,8*	11,1
<b>Testtömeg (kg)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	88,57	90,07
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup> (95% CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>Metformin (azonnali vagy nyújtott hatóanyag-leadású formák)  $\geq$  1500 mg/nap plusz a szulfonilurea maximálisan tolerált dózisa a beválogatást megelőzően legalább 8 hétig, amelynek legalább a maximális adag felének kell lennie.

<sup>a</sup>Olyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt.

<sup>b</sup>HbA1c elemzése LRM analízissel (Longitudinális ismételt méréseken alapuló analízis)

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

\*p-érték < 0,0001 versus placebo + *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer(ek)

**6. táblázat A dapagliflozin (önmagában vagy *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszerrel együtt, beleértve a metformint is) inzulinnal történő kombinációjának placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>)**

Paraméter	10 mg dapagliflozin + inzulin	Placebo + inzulin
	± <i>per os</i> glükózsint-csökkentő gyógyszerek <sup>2</sup>	± <i>per os</i> glükózsint-csökkentő gyógyszerek <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	8,58	8,46
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup>	-0,60*	
(95%-os CI)	(-0,74; -0,45)	
<b>Testtömeg (kg)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	94,63	94,21
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup>	-1,68*	
(95%-os CI)	(-2,19; -1,18)	
<b>Átlagos napi inzulin dózis (NE)<sup>1</sup></b>		
Kiindulási érték (átlag)	77,96	73,96
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup>	-6,23*	
(95%-os CI)	(-8,84; -3,63)	
Azok a betegek, akiknél az átlagos napi inzulin dózis csökkenése legalább 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt (ha szükség volt az inzulin adag emelésére, akkor az első emelés előtti vagy aznapi) adat alapján végzett elemzés

<sup>b</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálati gyógyszerből.

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga és *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszer alkalmazásának előfordulása

\*\* p-érték < 0,0001 versus placebo + inzulin ± *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszer

\*\* p-érték < 0,05 versus placebo + inzulin ± *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszer

<sup>1</sup>Az inzulin adagolási rendek (beleértve a rövid hatású, az intermedier és a bazális inzulinokat) emelése csak akkor volt megengedett, ha a betegek megfeleltek az előre meghatározott éhomi plazma glükóz kritériumoknak.

<sup>2</sup>A vizsgálat megkezdésekor a betegek 50%-a volt inzulin monoterápián, 50%-a kapott 1 vagy 2 *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszert az inzulin mellé: ebből az utóbbi csoportból 80% kapott csak metformint, 12% kapott metformint és szulfonilurea-kezelést, és a többi kapott más *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszert.

*Metforminnal kombinációban adva, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél*  
Összesen 1236, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült, nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg (HbA1c ≥ 7,5% és ≤ 12%) vett részt két, aktív-kontrollos, 24 hetes vizsgálatban, a dapagliflozin (5 mg és 10 mg) és a metformin kombináció hatásosságának és

biztonságosságának értékelésére a gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknek, az önállóan adott készítményekhez viszonyítva.

A 10 mg dapagliflozin és a metformin (legfeljebb 2000 mg/nap) kombinációjával végzett kezelés a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns mértékű javulását eredményezte (lásd 7. táblázat), valamint az éhomi plazma glükózsztint (az önállóan adott készítményekhez képest) és a testtömeg (metforminhoz képest) nagyobb mértékű csökkenéséhez vezetett.

**7. táblázat A dapagliflozin és a metformin kombinációs kezelés eredményei egy aktív-kontrollos vizsgálatban a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>), a gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknek**

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Paraméter	metformin		
N <sup>b</sup>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	9,10	9,03	9,03
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
A dapagliflozinhoz viszonyított különbség <sup>c</sup> (95%-os CI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
A metforminhoz viszonyított különbség <sup>c</sup> (95%-os CI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt (a vizsgálatból kiemelt betegek kiemelése előtti) adat alapján végzett elemzés.

<sup>b</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálati gyógyszerből.

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.

\*p-érték <0,0001.

#### *Elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés*

Egy 28 hetes, kettős vak, aktív komparátor-kontrollos vizsgálatban a dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (egy GLP-1-receptor agonista) kombinációt hasonlították össze az önmagában adott dapagliflozinnal és az önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal olyan betegeknek, akiknél a metformin monoterápia inadekvát glikémiás kontrollt eredményezett (HbA1c  $\geq$  8% és  $\leq$  12%). A kiindulási értékhez képest az összes terápiás csoportban csökkent a HbA1c-szint. A 10 mg dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kombinációjával kezelt betegek csoportjában a kiindulási értékhez képest nagyobb mértékben csökkent a HbA1c-szint, mint az önmagában adott dapagliflozin vagy az önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetén (8. táblázat).



**8. táblázat A dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kombinációval, illetve a metforminnal kombinált, önmagában adott dapagliflozinnal és a metforminnal kombinált, önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett 28 hetes vizsgálat eredményei (szándékolt kezelés szerinti; „intent to treat” betegek)**

<b>Paraméter</b>	<b>Naponta egyszer 10 mg dapagliflozin + hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid</b>	<b>Naponta egyszer 10 mg dapagliflozin + hetente egyszer placebo</b>	<b>Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer placebo</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	9,29	9,25	9,26
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
<b>A &lt; 7%-os HbA1c-t elérő betegek (%)</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	92,13	90,87	89,12
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = a betegek száma, CI = konfidencia intervallum.

<sup>a</sup>A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségé(i)t az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA1c-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve.

\*p < 0,001, \*\*p < 0,01.

Az összes p-értéket korrigálták a multiplicitására.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

### Éhomi plazma glükózsztint

A dapagliflozinnal végzett kiegészítő kezelés, akár önmagában metforminhoz (naponta egyszer 10 mg dapagliflozin vagy naponta kétszer 5 mg dapagliflozin) vagy a szitagliptinnel kombinált metformin, a szulfonilurea illetve az inzulin mellé kiegészítésként adva az éhomi plazma glükózsztint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) a placebohoz képest (-0,58 – 0,18 mmol/l [-10,4 – 3,3 mg/dl]) a 16. héten (naponta kétszer 5 mg) vagy a 24. héten. Ezt a hatást a kezelés 1. hetében észlelték, és a 104 hétre kiterjesztett vizsgálatokban is fennmaradt.

A 10 mg dapagliflozinnal és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés a 28. hétre az éhomi plazma glükózsztint szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), szemben a -2,73 mmol/l-rel (-49,2 mg/dl) az önmagában adott dapagliflozin esetén ( $p < 0,001$ ), és szemben a -2,54 mmol/l-rel (-45,8 mg/dl) az önmagában adott exenatid esetén ( $p < 0,001$ ).

Egy diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat,  $eGFR \geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték mellett, azt igazolta, hogy a dapagliflozinnal végzett kezelés során az éhomi plazma glükózsztint csökkent a 24. hétre: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), a placebohoz viszonyított 0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) értékhez képest ( $p < 0,001$ ).

### Posztprandiális glükózsztint

A szitagliptinhez és metforminhoz kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozinnal végzett kezelés a 2 órás posztprandiális glükózsztint csökkenését eredményezte a 24. héten, ami akár a 48. hétig fennmaradt.

A 10 mg dapagliflozinnal és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés a 28. hétre a 2 órás posztprandiális glükózsztint szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszer.

### Testtömeg

A dapagliflozin az önmagában adott metforminhoz vagy a metformin plusz szitagliptinhez, a szulfonilureához vagy az inzulinhoz (kiegészítő *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül, beleértve a metformint is) kiegészítő kezelésként adva a 24. héten a testtömeg statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte ( $p < 0,0001$ , 4., 5. és 6. táblázat). Ezek a hatások a hosszabb távú vizsgálatokban is fennmaradtak. A 48. héten a metformin plusz szitagliptinhez kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a placebohoz viszonyított különbség -2,07 kg volt. A 102. héten a metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a különbség placebohoz viszonyítva -2,14 kg, míg az inzulin mellé kiegészítésként adva -2,88 kg volt.

Egy aktív-kontrollos, non-inferioritási vizsgálatban, a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott dapagliflozin a glipizidhez viszonyítva az 52. héten egy statisztikailag szignifikáns, -4,65 kg-os testtömeg-változást eredményezett ( $p < 0,0001$ , 3. táblázat), ami a 104. és a 208. hétre is fennmaradt (sorrendben -5,06 kg és -4,38 kg).

A 10 mg dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kombináció mellett szignifikánsan nagyobb testtömegcsökkenést igazoltak, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszerrel (8. táblázat).

Egy 24 hetes, 182 cukorbeteggel folytatott vizsgálat, melyet a testszövetek kettős energiasztintú röntgen-abszorpciometriával (DXA) mért összetételének értékelésére végeztek, a metforminhoz adott 10 mg dapagliflozin esetén a metforminhoz adott placebohoz képest a testtömegben, valamint a test DXA-val mért zsírtömegében bekövetkezett csökkenést igazolt inkább, mintsem a támasztószövet mennyiségének a csökkenését vagy folyadékvesztést. A mágneses rezonancia vizsgálat egy alvizsgálatában a 10 mg dapagliflozin plusz metformin-kezelés a viscerális zsírszövet mennyiségének számszerű csökkenését mutatta a placebo plusz metformin-kezeléshez képest (a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás).

### Vérnyomás

Tizenhárom placebokontrollos vizsgálat előre meghatározott összesített analízise szerint a 10 mg dapagliflozin-kezelés a vizsgálat megkezdésétől a 24. héten a szisztolés vérnyomás -3,7 Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás -1,8 Hgmm-es változását eredményezte, szemben a vérnyomás placebocsoportban észlelt -0,5 Hgmm-es szisztolés és -0,5 Hgmm-es diasztolés változásával. Hasonló csökkenéseket figyeltek meg a 104. hétig.

A 10 mg dapagliflozinnal és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés a 28. hétre a szisztolés vérnyomás szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte (-4,3 Hgmm), mint az önmagában adott dapagliflozin (-1,8 Hgmm,  $p < 0,05$ ) és az önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (-1,2 Hgmm,  $p < 0,01$ ).

Két 12 hetes, placebokontrollos vizsgálatban 1062, nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és (az egyik vizsgálatban ACE-I vagy ARB szerrel, a másik vizsgálatban pedig ACE-I vagy ARB, és egy további antihipertenzív szerrel végzett stabil kezelés ellenére) hypertóniában szenvedő beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal vagy placebóval. A 12. hétre a 10 mg dapagliflozin és a szokásos antidiabetikus kezelés mindkét vizsgálatban a HbA1c szintjének javulását eredményezte, és átlagosan 3,1 Hgmm-rel, illetve 4,3 Hgmm-rel csökkentette a placebóval korrigált szisztolés vérnyomást.

Egy diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat,  $eGFR \geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték mellett, azt igazolta, hogy a dapagliflozinnal végzett kezelés során az ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás csökkent a 24. hétre: -4,8 Hgmm, a placebóhoz viszonyított -1,7 Hgmm értékhez képest ( $p < 0,05$ ).

### Betegek, akiknek a kiindulási HbA1c-je $\geq 9\%$

Azoknak a betegeknek egy előre meghatározott analízisében, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HbA1c-érték  $\geq 9,0\%$  volt, a metformin mellé kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozin-kezelés a 24. héten a HbA1c statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás: a dapagliflozin esetén -1,32%, és a placebo esetén -0,53%).

### Szénhidrátanyagcsere-egyensúly a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél CKD 3A ( $eGFR \geq 45 - < 60$ ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>)

A dapagliflozin hatásosságát egy olyan, diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat során értékelték,  $eGFR \geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték mellett, akiknél a szokásos kezelés inadekvát glikémiás kontrollhoz vezetett. A dapagliflozin-kezelés, a placebóhoz képest, a HbA1c-szint és a testtömeg csökkenését eredményezte (lásd 9. táblázat).

**9. táblázat Diabeteses betegek körében végzett dapagliflozin-kezelés, placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten, eGFR  $\geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték mellett**

	Dapagliflozin <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	8,35	8,03
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Placebóhoz viszonyított különbség <sup>b</sup> (95%-os CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
<b>Testtömeg (kg)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	92,51	88,30
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett százalékos változás <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Placebóhoz viszonyított százalékos különbség <sup>c</sup> (95%-os CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin vagy metformin-hidroklorid volt a szokásos kezelés része, sorrendben a betegek 69,4%-ánál a dapagliflozin-csoportban és 64,0%-ánál a placebo csoportban.

<sup>b</sup> A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

<sup>c</sup> A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagából származó adat.

\* p < 0,001

#### Cardiovascularis és renalis végpontok

A dapagliflozin hatása a cardiovascularis eseményekre (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – DECLARE*) olyan nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amit azért végeztek, hogy meghatározzák a dapagliflozinnak a placebóhoz viszonyított, cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatását, amikor azt az aktuálisan alkalmazott, háttérkezeléshez adták. Minden betegnél a 2-es típusú diabetes mellitus mellé legalább 2 további cardiovascularis kockázati tényező járult (életkor  $\geq 55$  év férfiaknál vagy  $\geq 60$  év nőknél, és egy vagy több a következők közül: dyslipidaemia, hypertonia vagy aktuális dohányzás), vagy igazolt cardiovascularis betegség.

A 17 160, randomizált beteg közül 6974-nek (40,6%) volt igazolt cardiovascularis betegsége, és 10 186-nak (59,4%) nem volt igazolt cardiovascularis betegsége. 8582 beteget randomizáltak 10 mg dapagliflozinra, és 8578-at placebóra, majd 4,2 évig (medián időtartam) követték őket.

A vizsgálati populáció átlagéletkora 63,9 év volt, és megközelítőleg 37,4%-uk nő volt. Összesen 22,4%-uknak volt diabeteze  $\leq 5$  éve, és a cukorbetegség átlagos időtartama 11,9 év volt. Az átlagos HbA1c 8,3%, és az átlagos BMI 32,1 kg/m<sup>2</sup> volt.

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 10,0%-ának szerepelt a kórelőzményében szívelégtelenség. Az átlagos eGFR 85,2 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, a betegek 7,4%-ánál az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, és a betegek 30,3%-ánál volt micro- vagy macroalbuminuria (a vizelet albumin – kreatinin arány [*urine albumin to creatinine ratio* – UACR] sorrendben  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g vagy > 300 mg/g).

A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg (98%) alkalmazott egy vagy több, cukorbetegség elleni gyógyszert, beleértve a metformint (82%), az inzulint (41%) és a szulfonilureát (43%).

Az elsődleges végpont a következők közül az első eseményig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke (jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény, Major Adverse Cardiovascular Event – MACE), valamint a következők közül az első eseményig

eltelt idő: szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy cardiovascularis eredetű halál. A másodlagos végpontok a renalis összetett végpontok és az öszsmortalitás voltak.

*Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események*

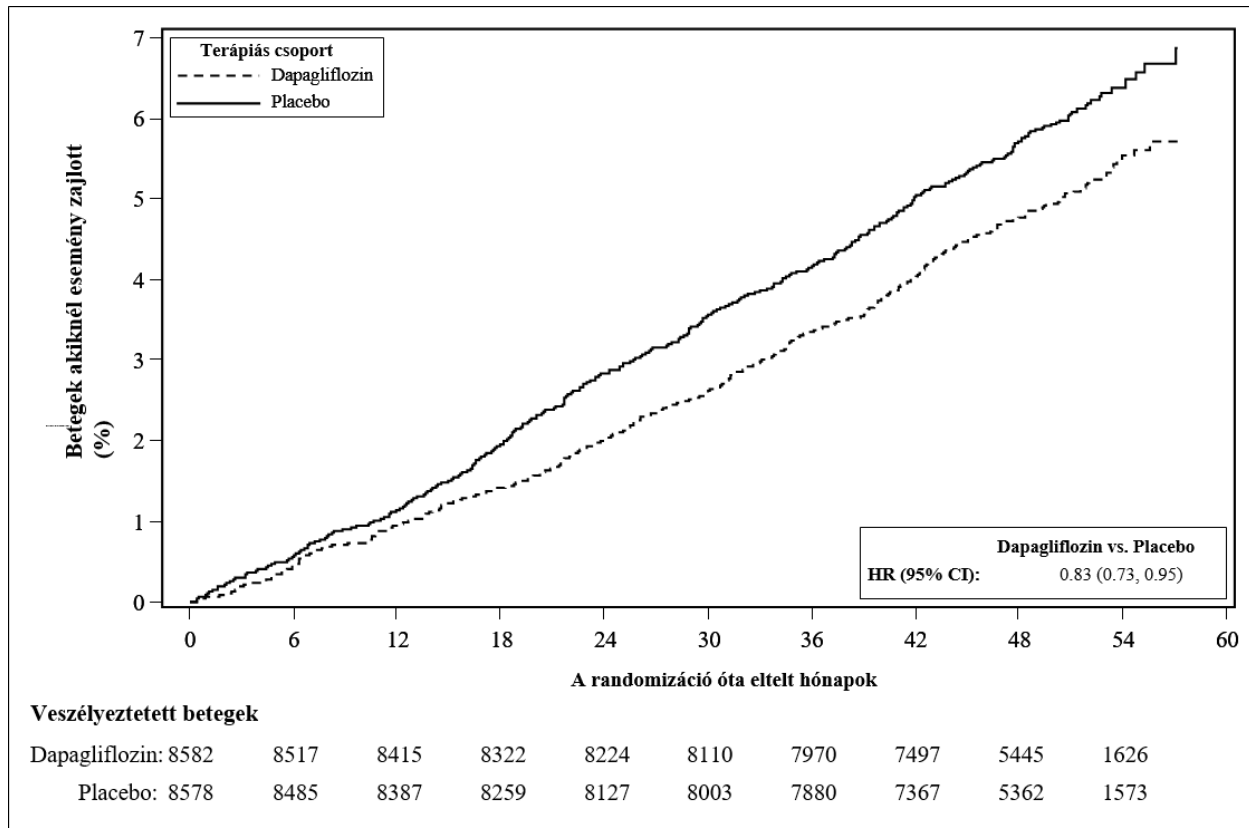
A 10 mg dapagliflozin-kezelés non-inferioritását igazolták a placebohoz képest a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke összetett végpont esetén (egyoldalas próbával  $p < 0,001$ ).

*Szívelégtelenség vagy cardiovascularis eredetű halálozás*

A 10 mg dapagliflozin-kezelés igazoltan jobb volt a placebónál a szívelégtelenség vagy cardiovascularis eredetű halálozás miatti hospitalizáció megelőzése tekintetében (1. ábra). A terápiás hatásban mutatkozó különbséget a szívelégtelenség miatti hospitalizáció adta, de nem volt különbség a cardiovascularis eredetű halálozásban (2. ábra).

A dapagliflozin-kezelés placebohoz viszonyított kedvező hatását mind az igazolt cardiovascularis betegséggel rendelkező, mind az igazolt cardiovascularis betegség nélküli betegeknél megfigyelték, akár volt a vizsgálat megkezdésekor szívelégtelenségük, akár nem. Ez konzisztens volt a legfontosabb alcsoportokban, beleértve az életkort, a nemi hovatartozást, a vesefunkciót (eGFR) és a régiót is.

**1. ábra: A szívelégtelenség vagy a cardiovascularis eredetű halálozás miatti hospitalizáció első megjelenéséig eltelt idő**

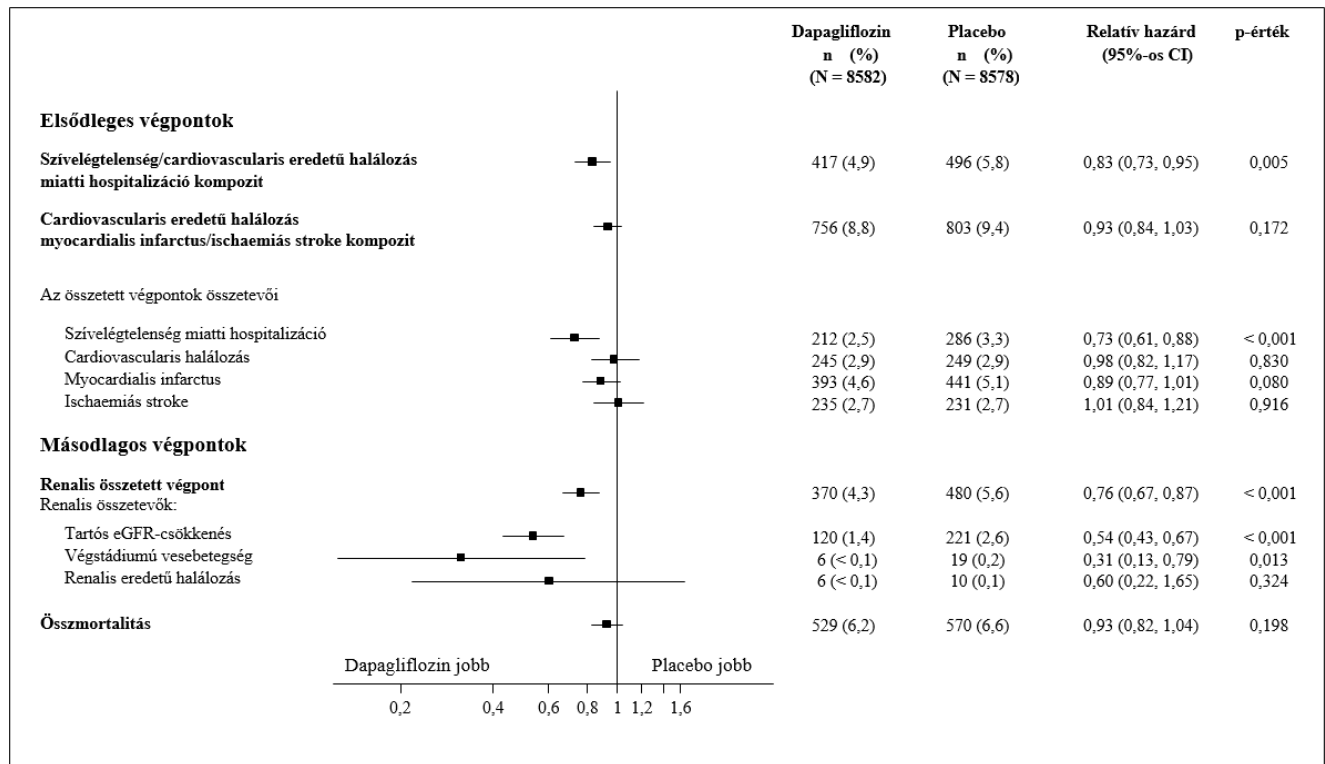


A veszélyeztetett betegeket a veszélyeztetett betegek száma a periódus kezdetén jelenti.  
 HR = relatív hazard; CI = konfidencia intervallum.

Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit a 2. ábra mutatja. A dapagliflozin-kezelés placebohoz viszonyított kedvező hatása nem igazolódtott a jelentős cardiovascularis nemkívánatos

események tekintetében ( $p = 0,172$ ). Ezért a megerősítő vizsgálati eljárás részeként a renalis összetett végpontot és az öszmortalitást nem vizsgálták.

## 2. ábra: Terápiás hatás az elsődleges összetett végpontok és összetevőik, valamint a másodlagos végpontok és összetevőik esetén



A renalis összetett végpont a meghatározása szerint: az eGFR tartós, igazolt,  $\geq 40\%$ -os csökkenése, eGFR  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-re, és/vagy végstádiumú vesebetegség (dialysis  $\geq 90$  nap vagy vesetranszplantáció, tartós, igazolt eGFR  $< 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) és/vagy renalis vagy cardiovascularis eredetű halálozás.

A p-értékek kétoldalas próbával lettek meghatározva. A másodlagos végpontok és az egyes összetevők p-értékei nominálisak. Az első eseményig eltelt időt a Cox-féle arányos hazard modellel elemezték. Az egyes összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához.

CI = konfidencia intervallum.

### Nephropathia

A dapagliflozin csökkentette az igazolt, tartós eGFR-csökkenésből, végstádiumú vesebetegségből, renalis vagy cardiovascularis eredetű halálozásból álló kompozit eseményeinek előfordulási gyakoriságát. A csoportok közötti különbséget a renalis összetevők eseményeinek csökkenése adta: tartós eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség és renalis eredetű halálozás (2. ábra).

A nephropathiáig eltelt idő relatív hazardja (tartós eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség és renalis eredetű halálozás) 0,53 volt (95%-os CI 0,43, 0,66) a dapagliflozin-kezelésnél, a placebohoz képest.

Továbbá, a dapagliflozin-kezelés csökkentette a tartós albuminuria újabb megjelenését (relatív hazard 0,79 [95%-os CI 0,72; 0,87]), és a macroalbuminuria nagyobb regressziójához vezetett (relatív hazard 1,82 [95%-os CI 1,51; 2,20]), a placebohoz viszonyítva.

### Metformin

Egy prospektív randomizált (UKPDS) vizsgálat igazolta az intenzív vércukorszint beállítás hosszú távú kedvező hatásait 2-es típusú diabetesben. A csak diétás kezelése után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek analízise azt mutatta, hogy:

- szignifikánsan csökken valamennyi, diabétesssel összefüggő szövődemény abszolút kockázata a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) a csak diétához képest (43,3 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0023$ , valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest (40,1 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0034$ .
- szignifikánsan csökken valamennyi, diabétesssel összefüggő mortalitás abszolút kockázata: a metformin esetén 7,5 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 12,7 esemény/1000 betegév,  $p = 0,017$ .
- szignifikánsan csökken az összmortalitás abszolút kockázata, ami a metformin esetén 13,5 esemény/1000 betegév, a csak diétához képest 20,6 esemény/1000 betegév ( $p = 0,011$ ), valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest 18,9 esemény/1000 betegév ( $p = 0,021$ ).
- szignifikánsan csökken a myocardialis infarctus abszolút kockázata: a metformin esetén 11 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 18 esemény/1000 betegév ( $p = 0,01$ ).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ebymect vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az Ebymect kombinált tablettát bioekvivalensnek tartják a dapagliflozin és a metformin-hidroklorid megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin és a naponta egyszer 10 mg dapagliflozin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges alanyoknál hasonlították össze. A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin alkalmazása hasonló teljes expozíciót ( $AUC_{ss}$ ) eredményezett egy 24 órás időszak alatt, mint a naponta egyszer adott 10 mg dapagliflozin. Amint az várható volt, a naponta kétszer adott 5 mg dapagliflozin a napi egyszeri 10 mg dapagliflozinhoz képest alacsonyabb dapagliflozin plazma csúcskoncentrációt ( $C_{max}$ ) és magasabb dapagliflozin plazma mélysíntet ( $C_{min}$ ) eredményezett.

### Kölcsönhatás az ételekkel

A gyógyszer egészséges önkénteseknek nagy zsírtartalmú étel után történő adása, az éhóra történt adással összehasonlítva, ugyanolyan mértékű expozíciót eredményezett, mind a dapagliflozin, mind a metformin esetén. Az étkezés a csúcskoncentrációk 1 - 2 órával későbbi kialakulását és a dapagliflozin maximális plazmakoncentrációjának 29%-os, a metformin maximális plazmakoncentrációjának 17%-os csökkenését eredményezte. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták a farmakokinetikát.

Az alábbi megállapítások a gyógyszer egyes hatóanyagaival kapcsolatban rendelkezésre álló farmakokinetikai tulajdonságokra vonatkoznak.

## Dapagliflozin

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a dapagliflozin gyorsan és jól felszívódott. A dapagliflozin maximális plazmakoncentrációi ( $C_{max}$ ) az éhomi alkalmazást követően rendszerint 2 órán belül kialakultak. A dapagliflozin napi egyszeri 10 mg-os dózisai után a dapagliflozin geometriai átlag steady state  $C_{max}$ - és  $AUC_{\tau}$ -értéke sorrendben 158 ng/ml és 628 ng•óra/ml volt. Egy 10 mg-os dózis alkalmazása után a dapagliflozin abszolút orális biohasznosulása 78%.

### Eloszlás

A dapagliflozin megközelítőleg 91%-a kötődik a fehérjékhez. A fehérjekötődés nem változott a különböző kórállapotokban (pl. beszűkült vese- vagy májműködés). A dapagliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos megoszlási térfogata 118 liter volt.

### Biotranszformáció

A dapagliflozin nagymértékben metabolizálódik, elsősorban dapagliflozin 3-O-glükuroniddá, ami egy inaktív metabolit. Sem a dapagliflozin 3-O-glükuronid, sem más metabolitok nem járulnak hozzá a glükózsztint-csökkentő hatáshoz. A dapagliflozin 3-O-glükuronid kialakulását az UGT1A9 mediálja, ez az enzim jelen van a májban és a vesékben is, és embernél a CYP-mediálta metabolizmus csak jelentéktelen kiürülési útvonal volt.

### Elimináció

A dapagliflozin átlagos terminális felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) a plazmában 12,9 óra volt egészséges alanyoknál a dapagliflozin egyszeri 10 mg-os *per os* dózisát követően. Az intravénásan adott dapagliflozin átlagos teljes szisztémás clearance-e 207 ml/perc volt. A dapagliflozin és annak metabolitjai elsősorban a vizeletbe történő excretión keresztül eliminálódnak, amelyben kevesebb mint 2% a változatlan formájú dapagliflozin. Egy 50 mg-os [ $^{14}C$ ]-dapagliflozin dózis alkalmazása után 96% volt visszanyerhető, 75% a vizeletből és 21% a székletből. A székletben a dózis megközelítőleg 15%-a volt az anyavegyület.

### Linearitás

A dapagliflozin-expozíció a 0,1 – 500 mg-os dózistartományban a dapagliflozin dózis növekedésének mértékével arányosan nőtt, és a farmakokinetikája a legfeljebb 24 hétig tartó, ismételt naponkénti adagolás mellett az idő múlásával nem változott.

### Különleges betegcsoportok

#### Vesekárosodás

Dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 20 mg dapagliflozin 7 napig) a 2-es típusú diabetes mellitusban és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (iohexol plazma-clearance-szel meghatározva) betegeknél a dapagliflozin átlagos szisztémás expozíciója sorrendben 32%-kal, 60%-kal és 87%-kal volt magasabb, mint az egészséges veseműködésű, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A 24 órás, vizelettel történő steady state glükóz-excretio nagymértékben függött a veseműködéstől, és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, egészséges veseműködésű, vagy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél sorrendben 85, 52, 18 és 11 g glükóz választódott ki naponta. A haemodialysis dapagliflozin-expozícióra gyakorolt hatása nem ismert.

#### Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodású (Child-Pugh A és B stádiumú) betegeknél a dapagliflozin átlagos  $C_{max}$  és  $AUC$ -értéke sorrendben legfeljebb 12%-kal és 36%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál. Ezeket a különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek. A súlyos májkárosodású (Child-Pugh C stádiumú) betegeknél a dapagliflozin átlagos  $C_{max}$  és  $AUC$ -értéke sorrendben 40%-kal és 67%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál.



### *Idősek ( $\geq 65$ év)*

Csak az életkor alapján a legfeljebb 70 éves betegeknek nincs klinikailag jelentős expozíció-növekedés. Ugyanakkor a veseműködés életkorfüggő csökkenése miatt az expozíció növekedése várható. Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a 70 évnél idősebb betegek expozícióját illetően következtetést lehessen levonni.

### *Nemek*

A becslések szerint nőknél az átlagos dapagliflozin-AUC<sub>ss</sub> megközelítőleg 22%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

### *Rassz*

Nem volt klinikailag jelentős különbség a szisztémás expozícióban a fehér, a fekete bőrű vagy az ázsiai rasszok között.

### *Testtömeg*

A testtömeg növekedésével a dapagliflozin-expozíció csökkenését észlelték. Ennek következtében az alacsonyabb testtömegű betegeknek valamelyest magasabb lehet az expozíció, és a magasabb testtömegű betegeknek valamelyest alacsonyabb lehet az expozíció. Ugyanakkor az expozícióban mutatkozó különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek.

### *Gyermekek és serdülők*

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 10 – betöltött 18 éves gyermekeknek és serdülőknek a farmakokinetikai tulajdonságok és a farmakodinámia (glucosuria) hasonló volt a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknek megfigyeléssel.

### Metformin

#### Felszívódás

Egy szájon át alkalmazott metformin dózis után a  $t_{ma}$  2,5 óra múlva kialakul. Egészséges alanyoknál egy 500 mg-os vagy egy 850 mg-os metformin tablettá abszolút biohasznosulása megközelítőleg 50-60%-os. Egy szájon át alkalmazott dózis után a székletből visszanyert frakció 20-30% volt.

*Per os* alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és inkomplett. A feltételezések szerint a metformin felszívódás farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin adagok és adagolási rend mellett a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációk 24-48 órán belül kialakulnak, és azok általában 1  $\mu\text{g/ml}$  alatt vannak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a metformin maximális plazmaszintjei ( $C_{max}$ ) még a maximális dózisok mellett sem haladták meg az 5  $\mu\text{g/ml}$ -es szintet.

#### Eloszlás

A plazmafehérjéhez történő kötődés elhanyagolható. A metformin belép az erythrocytákba. A vér csúcskoncentráció alacsonyabb, mint a plazma csúcskoncentráció, és megközelítőleg ugyanabban az időben alakul ki. A vörösvértestek a legnagyobb valószínűséggel egy másodlagos megoszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos  $V_d$  63-276 l között van.

#### Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletben. Embernél nem azonosítottak metabolitokat.

#### Elimináció

A metformin renális clearance-e  $> 400$  ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomerulus filtrációval és tubuláris szekrécióval is eliminálódik. Egy *per os* dózis adását követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő megközelítőleg 6,5 óra.

### Különleges betegcsoportok

#### Beszűkült veseműködés

A csökkent veseműködésű betegeknel (a mért kreatinin-clearance alapján) a metformin felezési ideje a plazmában és a vérben megnyúlt, és a renális clearance a kreatinin-clearance csökkenésével arányosan csökkent, ami a metformin plazmaszint emelkedéséhez vezet.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### A dapagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazása

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az alábbi megállapítások az Ebymect egyes hatóanyagaival kapcsolatban rendelkezésre álló preklinikai biztonságossági adatokra vonatkoznak.

### Dapagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fertilitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A dapagliflozin a két éves karcinogenitási vizsgálatokban egyetlen vizsgált dózisban sem indukált tumorokat, sem egereknél, sem patkányoknál.

### Reproduktív és fejlődési toxicitás

A dapagliflozin elválasztott fiatal patkányoknak történő közvetlen adása, valamint a késői vemhesség (a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszak, az emberi vesék érése) és szoptatás alatti indirekt alkalmazása mind az utódok vesemedencéi és renális tubulusai kítágulásának megnövekedett incidenciájával és/vagy annak súlyosbodásával járt.

Egy fiataalkori toxicitási vizsgálatban, ahol a dapagliflozint a posztnatális 21. naptól a posztnatális 90. napig közvetlenül adagolták fiatal patkányoknak, minden dózisszinten a vesemedencék és renális tubulusok dilatációjáról számoltak be. A kölyköknél vizsgált legalacsonyabb expozíciós dózis a maximális javasolt humán dózis  $\geq 15$ -szöröse volt. Ezek az eltérések minden dózis mellett a vesék tömegének és a vesék makroszkóposan megfigyelhető méretének dóziszfüggő megnövekedésével jártak. A megközelítőleg 1 hónapos regenerációs időszak alatt a vesemedencék és a renális tubulusok fiatal állatoknál észlelt dilatációja nem fejlődött vissza teljesen.

A pre- és posztnatális fejlődés egy önálló vizsgálatában a vemhes patkányoknak a gesztáció 6. napjától a 21. posztnatális napig adták a szert, és a kölyköket *in utero*, valamint a szoptatáson keresztül indirekt expozíciónak tették ki. (A kölykök anyatejjel történő dapagliflozin-expozíciójának értékelésére egy kiegészítő vizsgálatot végeztek.) A kezelt anyaállatok felnőtt utódainál a vesemedence tágulat emelkedett előfordulási gyakoriságát vagy súlyosabb formáját észlelték, jóllehet, csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett (az ehhez társuló dapagliflozin-expozíció az anyánál 1415-ször és az utódoknál 137-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Egy kiegészítő fejlődési toxicitási vizsgálat csak a kölykök testtömegének dóziszfüggő csökkenésére korlátozódott, amit csak a napi  $\geq 15$  mg/kg-os dózis mellett észleltek (az ehhez társuló expozíció az utódoknál  $\geq 29$ -szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Az anyai toxicitás csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett volt nyilvánvaló, és csak a testtömeg és a táplálékfogyasztás átmeneti csökkenésére korlátozódott. A fejlődési toxicitásra vonatkozó, észlelhető mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL), a legalacsonyabb vizsgált dózis, többszörös anyai szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 19-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek.

Egy patkányokkal és nyulakkal végzett kiegészítő embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a dapagliflozint az egyes fajok organogenesisének legfontosabb periódusait lefedő időszakokban alkalmazták. Nyulaknál egyik vizsgált dózis mellett sem észleltek sem anyai, sem fejlődési toxicitást. A legmagasabb vizsgált dózis többszörös szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 1191-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek. Patkányoknál a dapagliflozin a maximális javasolt humán dózis akár 1441-szeresét elérő expozícióban nem okozott sem embrioethalitást, és nem volt teratogén sem.

### Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Hidroxi-propil-cellulóz (E463)  
Mikrokristályos cellulóz (E460(i))  
Magnézium-sztearát (E470b)  
Karboximetil-keményítő-nátrium (A-típus)

#### Filmbevonat

##### *Ebymeet 5 mg/850 mg filmtabletta*

Poli(vinil-alkohol) (E1203)  
Makrogol (3350) (E1521)  
Talkum (E553b)  
Titán-dioxid (E171)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)

##### *Ebymeet 5 mg/1000 mg filmtabletta*

Poli(vinil-alkohol) (E1203)  
Makrogol (3350) (E1521)  
Talkum (E553b)  
Titán-dioxid (E171)  
Sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PCTFE/Al buborékcsoomagolás.

##### Kiszerelés

14, 28, 56 és 196 (2 doboz 98 tablettás kiszerelés) filmtabletta nem perforált, naptáras, 14 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban.

60 filmtabletta nem perforált, 10 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban.

60 × 1 filmtabletta adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

#### Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta

EU/1/15/1051/001 Ebymect 5 mg/850 mg 14 tablettá

EU/1/15/1051/002 Ebymect 5 mg/850 mg 28 tablettá

EU/1/15/1051/003 Ebymect 5 mg/850 mg 56 tablettá

EU/1/15/1051/004 Ebymect 5 mg/850 mg 60 tablettá

EU/1/15/1051/005 Ebymect 5 mg/850 mg 60 × 1 tablettá (adagonkénti kiszerelés)

EU/1/15/1051/006 Ebymect 5 mg/850 mg 196 (2 × 98) tablettá

#### Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/15/1051/007 Ebymect 5 mg/1000 mg 14 tablettá

EU/1/15/1051/008 Ebymect 5 mg/1000 mg 28 tablettá

EU/1/15/1051/009 Ebymect 5 mg/1000 mg 56 tablettá

EU/1/15/1051/010 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 tablettá

EU/1/15/1051/011 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 × 1 tablettá (adagonkénti kiszerelés)

EU/1/15/1051/012 Ebymect 5 mg/1000 mg 196 (2 × 98) tablettá

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 25.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Svédország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

14 filmtabletta

28 filmtabletta

56 filmtabletta

60 filmtabletta

60 × 1 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 filmtabletta  
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 filmtabletta  
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 filmtabletta  
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 filmtabletta  
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 × 1 filmtabletta (adagonkénti kiszerezés)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ebymect 5 mg/850 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

196 db (2 db 98 db-os kiszerelés) filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 × 98) filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ebymect 5 mg/850 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BELSŐ KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

98 filmtabletta. Külön nem forgalmazható.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 × 98) filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ebymect 5 mg/850 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS ADAGONKÉNTI KISZERELÉS (PERFORÁLT)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/850 mg tableta  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) – 10 tablettás buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/850 mg tableta  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

{Nap/Hold szimbólum}

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) – 14 tablettás buborécsomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/850 mg tableta  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H K SZE CS P SZO V  
{Nap/Hold szimbólum}

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

14 filmtabletta

28 filmtabletta

56 filmtabletta

60 filmtabletta

60 × 1 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 filmtabletta  
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 filmtabletta  
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 filmtabletta  
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 filmtabletta  
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 × 1 filmtabletta (adagonkénti kiszerelés)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ebymect 5 mg/1000 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

196 db (2 db 98 db-os kiszerelés) filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 × 98) filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ebymect 5 mg/1000 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## **A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BELSŐ KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

98 filmtabletta. Külön nem forgalmazható.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 × 98) filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ebymect 5 mg/1000 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS ADAGONKÉNTI KISZERELÉS (PERFORÁLT)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/1000 mg tableta  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) – 10 tablettás buborécsomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/1000 mg tableta  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

{Nap/Hold szimbólum}

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) – 14 tablettás buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ebymect 5 mg/1000 mg tableta  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H K SZE CS P SZO V  
{Nap/Hold szimbólum}

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta**  
**Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta**  
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ebymect és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ebymect szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ebymect-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ebymect-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ebymect és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ebymect két különböző hatóanyagot tartalmaz, ezeket dapagliflozinnak és metforminnak hívják. Mindkettő az úgynevezett orális antidiabetikumok, azaz a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a cukorbetegségre szájon át szedendő gyógyszerek.

Az Ebymect-et felnőtt betegeknél (18 éveseknél és idősebbeknél) a „2-es típusú diabétesz”-nek nevezett cukorbetegségben alkalmazzák. Ha Önnek 2-es típusú diabétesze van, akkor a hasnyálmirigye nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulint felhasználni, ami magas vércukorszinthez (glükózsint) vezet.

- A dapagliflozin úgy hat, hogy a vizeletén keresztül távolítja el a szervezetében lévő, felesleges mennyiségű cukrot, és így csökkenti a vérben lévő cukor mennyiségét. Ez a gyógyszer segíthet megelőzni a szívbetegséget is.
- A metformin főként úgy hat, hogy gátolja a májban a cukortermelést.

A 2-es típusú cukorbetegség kezelése:

- Ez a gyógyszer a diéta és a testmozgás mellett szedendő.
- Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a cukorbetegség nem tartható kézben az egyéb, diabéteszben alkalmazott gyógyszerekkel.
- Kezelőorvosa kérheti Önt arra, hogy a gyógyszert önmagában, vagy más, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerrel együtt szedje. Ez lehet egy másik, szájon át szedett és/vagy injekcióban adott gyógyszer.
- Ha Ön már dapagliflozint és metformint is szed különálló tabletták formájában, kezelőorvosa kérheti Önt arra, hogy váltson át erre a gyógyszerre. A túladagolás elkerülése érdekében ne folytassa a dapagliflozin és a metformin tabletták szedését, ha az Ebymect-et szedi.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat.

## 2. Tudnivalók az Ebymect szedése előtt

### Ne szedje az Ebymect-et

- ha allergiás a dapagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha nemrég diabéteszes kómája volt.
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktátacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd „A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata” című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha súlyos vesekárosodása van.
- ha olyan fizikai állapotban van, ami ronthatja a veseműködését, mint például
  - szervezete sok vizet veszített (kiszáradás), például hosszan tartó vagy súlyos hasmenés miatt, vagy ha egymás után többször hányt,
  - súlyos fertőzése van,
  - súlyos vérkeringési zavara (sokk) van.
- ha olyan betegsége van, ami problémát okoz az egyes szervei vérellátásában, mint például
  - szívelégtelenség,
  - nehézlégzés akut szív- vagy tüdőbetegség miatt,
  - nemrég szívrohama volt,
  - súlyos vérkeringési zavara (sokk) van.
- ha májbetegségben szenved.
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár naponta, akár csak alkalmanként) (kérjük, nézze meg a „Az Ebymect és az alkohol” részt).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### **A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata**

Az Ebymect egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

**Rövid ideig hagyja abba az Ebymect szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat,** például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

**Hagyja abba az Ebymect szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal,** mivel az állapot kómához vezethet.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:



- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) olyan sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

**Az Ebymect szedése előtt és alkalmazása során beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:**

- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, ha édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcsap ízű vagy a vizeletének vagy a verejtékének a szokásostól eltérő szaga van, azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. Ezek a „diabéteszes ketoacidózis” tünetei lehetnek, ami olyan ritka, de súlyos, néha életet veszélyeztető állapot, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, és amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata emelkedhet a tartós koplalás, a túlzott alkoholfogyasztás, a kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtéti beavatkozás vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha „1-es típusú cukorbetegsége” van, és a szervezete egyáltalán nem termel inzulint. Az Ebymect-et nem szabad alkalmazni ennek a betegségnek a kezelésére.
- ha nagyon magas a vércukorszintje, ami kiszáradáshoz vezethet (szervezete túl sok testnedvet veszít). A szervezetből történő folyadékvesztés (dehidráció) lehetséges jelei a 4. pontban vannak felsorolva. A gyógyszer szedésének elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha ezeknek a tüneteknek bármelyike fennáll Önnél.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők, antihipertenzív gyógyszerek), és a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és az Ebymect” részben talál.
- ha gyakran van húgyúti fertőzése. Ez a gyógyszer húgyúti fertőzést okozhat, és lehet, hogy kezelőorvosa szorosabban akarja ellenőrizni Önt. Lehet, hogy kezelőorvosa mérlegeli a kezelése átmeneti módosítását, ha súlyos fertőzés alakul ki Önnél.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szervein vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nektrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangrénája a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénára azonnali kezelést igényel.

**Műtét**

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie az Ebymect szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie az Ebymect szedését.

**Veseműködés**

Az Ebymect szedésének elkezdése előtt ellenőrizni kell a veseműködését. A kezelés során a kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős és/vagy romló veseműködésű betegeknél.

## **Lábápolás**

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábainak állapotát, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsait.

## **Vizeletglükóz**

A gyógyszer hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukorvizsgálatának eredménye pozitív lesz.

## **Idősek (65 éves vagy idősebb betegek)**

Ha Ön idős beteg, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy romlik a veseműködése és ezért Önt más típusú gyógyszerrel kell kezeljék (szintén lásd a „Veseműködés” részt feljebb és az „Egyéb gyógyszerek és az Ebymect” részt alább).

## **Gyermekek és serdülők**

A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mert ebben a korcsoportban azt nem vizsgálták.

## **Egyéb gyógyszerek és az Ebymect**

Ha Önnél kontrasztanyagot röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amely során a vérkeringésbe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie az Ebymect szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie az Ebymect szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja az Ebymect dózisát. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- ha vizeletürítést fokozó gyógyszereket (vízhajtó) szed.
- ha olyan egyéb gyógyszerekkel is kezelik, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például az inzulin vagy egy „szulfonilurea” típusú gyógyszer. Lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az egyéb gyógyszereknek az adagját, hogy megelőzze a túl alacsony vércukorszint kialakulását (hipoglikémia).
- ha cimetidint szed, ami egy, a gyomorpanaszok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ha hörgőtágítókat (béta-2 agonistákat) alkalmaz, amelyekkel az asztmát kezelik.
- ha kortikoszteroidokat alkalmaz (gyulladás kezelésére használják olyan betegségekben, mint az asztma és az ízületi gyulladás), amelyeket szájon át vagy injekcióban adnak vagy belelegeznek.
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók).

## **Az Ebymect és az alkohol**

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást az Ebymect szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

## **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha teherbe esik, abba kell hagynia a gyógyszer szedését, mivel az a terhesség második és harmadik harmada alatt (az utolsó 6 hónapban) nem ajánlott. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint-beállítás legjobb módja.

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne vagy ha szoptat. Ha szoptat, nem alkalmazhatja ezt a gyógyszert. A metformin kis mennyiségben bejut az anyatejbe. Nem ismert, hogy a dapagliflozin bejut-e az anyatejbe.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Más gyógyszerekkel, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például az inzulinnal vagy egy „szulfonilurea” gyógyszerrel történő együttes alkalmazása túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a gyengeség, a szédülés, a fokozott verejtékezés, a gyors szívverés, a látásában bekövetkező változás vagy a koncentrációs nehézségek, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha ezeket a tüneteket kezdi érezni, ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

#### **Az Ebymect nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az Ebymect-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Mennyit kell szednie?**

- Az Ön által szedett gyógyszer mennyisége a betegségétől és attól függően változik, hogy jelenleg mennyi metformint és/vagy különálló dapagliflozin és metformin tablettát szed. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy melyik hatáserősségű gyógyszert szedje.
- Az ajánlott adag naponta kétszer egy tablettá.

#### **A gyógyszer szedése**

- A tablettát egészben, fél pohár vízzel kell lenyelni.
- A tablettát étkezés közben vegye be, ez csökkenti a gyomorra gyakorolt mellékhatások kockázatát.
- A tablettákat naponta kétszer vegye be, egyet reggel (reggeli közben), egyet pedig este (vacsora közben).

Lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszerekkel együtt írja fel ezt a gyógyszert, a vércukorszint csökkentésére. Ezek lehetnek szájon át szedett vagy injekcióban adott gyógyszerek, mint például az inzulin vagy egy GLP-1-receptor agonista. Ne felejtse, hogy ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ez segít az egészsége szempontjából a legjobb eredményt elérni.

#### **Diéta és testmozgás**

A cukorbetegség kézbentartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsokat. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

### **Ha az előírtnál több Ebymect-et vett be**

Ha az előírtnál több Ebymect tablettát vett be, laktátacidózist tapasztalhat. A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak az émelygés vagy az erős hányinger, a hányás, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, a nagyfokú fáradtság vagy a nehézlégzés. Ha ez történik Önnel, sürgősen kórházi kezelésre lehet szüksége, mivel a laktátacidózis kómához vezethet. Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és rögtön forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát (lásd 2. pont). Vigye magával a gyógyszer csomagolását is.

### **Ha elfelejtette bevenni az Ebymect-et**

Ha kihagy egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ha a következő adag beviteléig nem jut eszébe, hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza a szokásos adagolási rendjéhez. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Ebymect szedését**

Ne hagyja abba úgy a gyógyszer szedését, hogy nem beszélte meg előzőleg a kezelőorvosával. Vércukorszintje megemelkedhet a gyógyszer nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Hagyja abba az Ebymect szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos vagy lehetséges súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **Laktátacidózis**, ami nagyon ritkán észlelhető (10 000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az Ebymect egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba az Ebymect szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktátacidózis kómához vezethet.

**Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **Diabéteszes ketoacidózis** ritkán fordul elő (1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet). A diabéteszes ketoacidózis tünetei a következők (szintén lásd 2 pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):
  - vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
  - gyors fogyás,
  - hányinger, hányás,
  - hasi fájdalom,
  - túlzott szomjúság,
  - gyors és mély légzés,
  - zavartság,
  - szokatlan álmoság vagy fáradtság,
  - édeskés szagú lehelet, édes vagy fémess szájíz, vagy a vizelet vagy a verejték szokásostól eltérő szaga.

A tünetek a vércukorszinttől függetlenül alakulnak ki. Kezelőorvosa határozhat úgy, hogy átmenetileg vagy tartósan leállítja az Ebymect-kezelést.

- **A gát nekrotizáló fasziitise** vagy Fournier-gangrén, amely a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése, nagyon ritkán fordul elő.

**Hagyja abba az Ebymect szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos vagy lehetségesen súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **Húgyúti fertőzés**, ami gyakran észlelhető (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

A súlyos húgyúti fertőzés jelei a következők:

- láz és/vagy hidegrázás,
- vizeletürítés közben jelentkező égő érzés,
- hátfájás vagy derékfájás.

Bár nem gyakori, ha vért lát a vizeletében, azonnal szóljon kezelőorvosának.

**Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)**, ami nagyon gyakran észlelhető (10 -ből több mint 1 beteget érinthet) - amikor olyan más gyógyszerekkel is kezelik, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például a szulfonilurea vagy az inzulin.

Az alacsony vércukorszint jelei a következők:

- remegés, verejtékezés, kifejezett nyugtalanságérzés, gyors szívverés,
- éhségérzet, fejfájás, a látásban bekövetkező változás,
- a hangulat megváltozása vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli. Ha Önnél az alacsony vércukorszint tünetei jelentkeznek, egyen glükóz tablettát, magas cukortartalmú ételt vagy igyon gyümölcslevet. Ha lehetséges, mérje meg vércukorszintjét és pihenjen.

**További mellékhatások:**

**Nagyon gyakori**

- hányinger, hányás,
- hasmenés vagy hasi fájdalom,
- étvágytalanság.

**Gyakori**

- a hímvessző vagy a hüvely fertőzése (hüvelygomba) (a tünetek között irritáció, viszketés, illetve szokatlan váladékozás vagy szag szerepelhet),
- hátfájás,
- vizeletürítés közben kellemetlen érzés, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése vagy gyakoribb vizeletürítés,
- a vér koleszterin- vagy zsírszintjének a megváltozása (vérvizsgálatok jelzik),
- a vörösvértestek számának növekedése a vérben (vérvizsgálatok jelzik),
- a veseműködést jelző kreatinin-klírens csökkenése (vérvizsgálatok jelzik) a kezelés elkezdésekor,
- ízérzés-változások,
- szédülés,
- bőrkiütés.

**Nem gyakori** (100 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

- túl sok folyadék elvesztése a szervezetből (kiszáradás, a tünetei közé tartozhat a nagyon száraz vagy összeragadó száj, a kevés vagy teljesen elmaradó vizelet, gyors szívverés),
- gombás fertőzés,
- szomjúság,

- székrekedés,
- éjszakai felébredés, mert vizelnie kell,
- szájszárazság,
- nem szándékos testtömegcsökkenés,
- a kreatininszint növekedése (laboratóriumi vértesztben) a kezelés elkezdésekor,
- a karbamidszint emelkedése (laboratóriumi vérvizsgálatok jelzik).

#### **Nagyon ritka**

- csökkent B<sub>12</sub>-vitaminszint a vérben,
- kóros eltérések a májfunkciós tesztekben, májgyulladás (hepatitisz),
- a bőr kivörösödése (eritéma), viszketése vagy viszkető bőrkiütések (csalánkiütés).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Ebymect-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható és EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz az Ebymect?**

- A hatóanyagok a dapagliflozin és a metformin-hidroklorid (metformin HCl).

#### Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta

Tablettánként 5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.

#### Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta

Tablettánként 5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.

- Egyéb összetevők:
  - *tablettamag*: hidroxipropil-cellulóz (E463), mikrokristályos cellulóz (E460(i)), magnézium-sztearát (E470b), karboximetil-keményítő-nátrium (A-típus).
  - *filmbevonat*: poli(vinil-alkohol) (E1203), makrogol (3350) (E1521), talkum (E553b), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) (csak az Ebymect 5 mg/850 mg esetében).

### **Milyen az Ebymect külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

- Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta  
9,5 × 20 mm-es, ovális, barna filmtabletta. Az egyik oldalán „5/850”, a másik oldalán „1067” jelzés van.
- Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta  
10,5 × 21,5 mm-es, ovális, sárga filmtabletta. Az egyik oldalán „5/1000”, a másik oldalán „1069” jelzés van.

Az Ebymect 5 mg/850 mg filmtabletta és az Ebymect 5 mg/1000 mg filmtabletta PVC/PCTFE/Al buborécsomagolásban kapható. Kiszerezések: 14, 28, 56 és 196 (2 doboz 98 tablettás kiszerezés) filmtabletta nem perforált, naptáras, 14 tablettát tartalmazó buborécsomagolásban, 60 filmtabletta nem perforált, 10 tablettát tartalmazó buborécsomagolásban és 60 × 1 filmtabletta adagonként perforált buborécsomagolásban.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### **Gyártó**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

### **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 40 809034100

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Eesti**

AstraZeneca

### **Norge**

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, S. A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: +351 22 986 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.