

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile (*dapagliflozinum*).

#### *Teadaolevat toimet omav abiaine:*

Üks 5 mg tablett sisaldab 25 mg veevaba laktoosmonohüdraati.

### Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapaglifloosiinile (*dapagliflozinum*).

#### *Teadaolevat toimet omav abiaine:*

Üks 10 mg tablett sisaldab 50 mg veevaba laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

### Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, kaksikkumerad, 0,7 cm läbimõõduga ümmargused, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud “5” ja teisele küljele “1427”.

### Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, kaksikkumerad, ligikaudu 1,1 x 0,8 cm läbimõõduga rombikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud “10” ja teisele küljele “1428”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Forxiga on näidustatud vähemalt 18-aastastel 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

#### Monoteraapiana

kui ainult dieet ja füüsiline treening ei too kaasa piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli patsientidel, kel peetakse metformiini talumatuse tõttu sobimatuks

### Kombinatsioonravi lisana

kombinatsioonis teiste glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, kaasa arvatud insuliin, kui need koos dieedi ja füüsilise treeninguga ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate kombinatsioonide kohta).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

#### *Monoteraapia ja kombinatsioonravi*

Dapaglifloosiini soovituslik annus on 10 mg üks kord ööpäevas monoteraapiana ja teiste glükoosisisaldust vähendavate ravimite ja/või insuliini kombinatsiooni lisana. Kui dapaglifloosiini kasutatakse kombinatsioonis insuliini või insuliini sekretsiooni suurendavate ravimitega, nagu sulfonüüluuread, tuleb kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendavate ravimite madalamat annust, et vähendada hüpotlükeemia riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Dapaglifloosiini efektiivsus sõltub neerufunktsioonist; efektiivsus on langenud keskmise raskusega neerukahjustuse korral ning efektiivsus tõenäoliselt puudub raske neerukahjustusega patsientidel. Forxiga ei tohi kasutada keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (patsientidel, kelle kreatiniini kliirens [CrCl] <60 ml/min või arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kerge neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine näidustatud.

#### *Maksakahjustus*

Kerge või keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel on soovitavaks algannuseks 5 mg. Kui ravimtaluvus on hea, võib annust suurendada 10 mg-ni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Eakad (≥ 65-aastased)*

Üldiselt ei soovitata vanusepõhiselt annust kohandada. Arvestada tuleb neerufunktsiooni ja ringleva vere mahu vähenemise riskiga (vt lõike 4.4 ja 5.2). Kuna terapeutiline kogemus on piiratud, ei soovitata 75-aastastel ja vanematel patsientidel dapaglifloosiinravi alustada.

#### *Lapsed*

Dapaglifloosiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Forxigat võib võtta suukaudselt üks kord ööpäevas suvalisel ajal kas toiduga või ilma. Tabletid tuleb tervelt alla neelata.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldine

Forxigat ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

### Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Dapaglifloosiini efektiivsus sõltub neerufunktsioonist; efektiivsus on langenud keskmise raskusega neerukahjustuse korral ning efektiivsus tõenäoliselt puudub raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Keskmise raskusega neerukahjustusega isikutest (patsiendid, kelle CrCl <60 ml/min või eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tekkis rohkem kõrvaltoimeid (kreatiniini, fosfori, parathormooni (PTH)

taseme tõus seerumis ja hüpotensioon) nendel, kes said raviks dapaglifloosini, kui nendel, kellele manustati platseebot. Forxigat ei ole soovitatav kasutada keskmise raskusega ega raske neerukahjustusega patsientidel (patsientidel, kelle CrCl <60 ml/min või eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Forxiga ei ole uuritud raske neerukahjustuse (CrCl < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaiguse (ESRD) puhul.

Neerufunktsiooni jälgimist soovitatakse järgmistes olukordades:

- enne ravi alustamist dapaglifloosiniga ning ravi ajal vähemalt üks kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- enne ravi alustamist teiste ravimitega, mis võivad neerufunktsiooni halvendada, ning perioodiliselt ravi ajal nendega;
- kui neerufunktsioon on keskmise raskusega neerupuudulikkuse tasemel: vähemalt kaks kuni neli korda aastas. Kui neerufunktsioon langeb alla CrCl <60 ml/min või eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tuleb ravi dapaglifloosiniga katkestada.

#### Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustusega patsientide kohta on olemas piiratud hulgal andmeid kliinilistest uuringutest. Dapaglifloosini sisaldus plasmas on tõusnud raske maksakahjustuse korral (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Kasutamine ringleva vere mahu vähenemise, hüpotensiooni ja/või elektrolüütide tasakaalu häire riskiga patsientidel

Toimemehhanismi tõttu suurendab dapaglifloosin diureesi, mis on seotud vererõhu mõõduka langusega (vt lõik 5.1); see toime võib enam väljenduda väga kõrge veresuhkrusisaldusega patsientidel.

Dapaglifloosini ei soovitata kasutada lingudiureetikume kasutataval patsientidel (vt lõik 4.5) ning neil, kellel ringleva vere maht on vähenenud, nt ägeda haiguse (nagu mao-seedetrakti haigus) tõttu.

Ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel dapaglifloosinist indutseeritud vererõhulangus võib olla ohtlik, nagu teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsiendid, antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis kirjeldatud hüpotensiooni või eakad patsiendid.

Kui dapaglifloosinravigil oleval patsiendil tekib seisund, mis võib põhjustada vere mahu vähenemist (nagu mao-seedetrakti haigus), on soovitatav seisundit (nt füüsiline läbivaatus, vererõhumõõtmised, laboritestid, sh hematokrit) ja elektrolüüte hoolikalt jälgida. Patsientidel, kel areneb vere mahu vähenemine, on soovitatav ravi dapaglifloosiniga katkestada kuni vähenemine on korrigeeritud (vt lõik 4.8).

#### Diabeetiline ketoatsidoos

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

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

DKA kahtlusel või diagnoosimisel tuleb ravi dapaglifloosiniga viivitamatult katkestada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud suurema kirurgilise protseduuri või ägeda tõsise haiguse tõttu. Mõlemal juhul võib ravi dapaglifloosiniga jätkata patsiendi seisundi stabiliseerumisel.

Enne ravi alustamist dapaglifloosiniga tuleb arvestada teguritega patsiendi anamneesis, mis võivad soodustada ketoatsidoosi teket.

Patsiendid, kelle DKA risk on tõusnud, on madala beetarakkude funktsiooni reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või täiskasvanute latentne autoimmuunne diabeet (LADA) või patsiendid pankreatiidiga anamneesis); patsiendid, kelle seisund võib põhjustada piirangut söömisel või tõsist dehüdratsiooni; patsiendid, kellel on vähendatud insuliiniannuseid; patsiendid, kelle insuliinivajadus on tõusnud ägeda haiguse, kirurgilise protseduuri või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Nendel patsientidel tuleb SGLT-2 inhibiitoreid ettevaatusega kasutada.

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

Esimest tüüpi diabeediga patsientidel ei ole dapaglifloosiini ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud, seetõttu ei tohi dapaglifloosiini 1. tüüpi diabeediga patsientidel kasutada. Kliinilistest uuringutest pärinevate piiratud andmete alusel esineb DKA sageli 1. tüüpi diabeediga patsientidel, kes saavad ravi SGLT-2 inhibiitoritega.

#### Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioone registreeriti dapaglifloosiini 10 mg annuse puhul sagedamini kui kontrollrühmas kuni 24-nädalase kestusega summeeritud analüüsis (vt lõik 4.8). Püelonefriiti esines aeg-ajalt ning kontrollrühmaga võrreldes sarnase sagedusega. Glükoosi eritumisel uriiniga võib kaasneda kuseteede infektsiooni suurenenud risk. Seega tuleb püelonefriidi või urosepsise ravimisel kaalutleda dapaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

#### Eakad

Eakatel patsientidel esineb tõenäolisemalt neerufunktsiooni halvenemist ning neid ravitakse tõenäolisemalt antihüpertensiivsete ravimitega, mis võivad põhjustada neerufunktsiooni muutusi, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKE-1) ning angiotensiin-II-retseptor-1 blokaatorid (ARB). Eakatele patsientidele kehtivad samad soovitusel neerufunktsiooni osas, mis kõikidele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

≥ 65-aastastest inimestest esines suuremal määral dapaglifloosiinravi saanud patsientidest neerukahjustuse või –puudulikkusega seotud kõrvaltoimeid kui platseebo puhul. Kõige sagedamini registreeritud neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimeks oli kreatiniini taseme tõus veres, enamus selle juhtudest olid ajutised ja pöörduvad (vt lõik 4.8).

Eakatel patsientidel on risk vere mahu vähenemisele tõusnud ning neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega. ≥ 65-aastastest inimestest oli dapaglifloosiini ravi saavatel isikutel sagedamini kõrvaltoimeid, mis olid seotud vere mahu vähenemisega (vt lõik 4.8).

75-aastaste ja vanemate patsientidega on terapeutiline kogemus piiratud. Ravi alustamine dapaglifloosiiniga selles patsiendirühmas ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Südamepuudulikkus

NYHA I...II klassi patsientidega on kogemus piiratud ning dapaglifloosiini kliinilistest uuringutest puudub kogemus NYHA III...IV klassi patsientide kohta.

#### Kasutamine pioglitasoniga ravitud patsientidel

Kuigi põhjuslik seos dapaglifloosiini ja põievähi vahel on ebatõenäoline (vt lõigud 4.8 ja 5.3), ei soovitata dapaglifloosiini kasutada patsientidel, kes saavad samaaegset ravi pioglitasoniga. Olemasolevad epidemioloogilised andmed viitavad põievähi riski kergele tõusule diabeetikutel, keda ravitakse pioglitasoniga.

#### Tõusnud hematokrit

Dapaglifloosiinravi ajal on kirjeldatud hematokriti tõusu (vt lõik 4.8); seetõttu tuleb juba tõusnud hematokritiga patsiente hoolikalt jälgida.

### Alajäseme amputatsioonid

Käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT-2 inhibiitoriga on kirjeldatud alajäseme (peamiselt varba) amputatsioonijuhtude sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on klassiefektiga. Nagu kõikide suhkurtõve patsientide puhul, on patsiente oluline nõustada igapäevase ennetava jalahoolduse suhtes.

### Mitteuuritud kombinatsioonid

Dapaglifloosiini koosmanustamist glükagoonisarnase peptiid-1 (GLP-1) analoogiga ei ole uuritud.

### Uriini laboratoorne hindamine

Forxiga toimetehhanismi tõttu on seda kasutatavatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

### Laktoos

Tabletid sisaldavad veevaba laktoosi. Harvaesinevate pärilike häiretega nagu galaktoosi talumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid ei tohi seda ravimpreparaati võtta.

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

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### *Diureetikumid*

Dapaglifloosiin võib süvendada tiasiidi ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

#### *Insuliin ja insuliini sekretagoogid*

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, nagu sulfonüüluuread, põhjustavad hüpotükeemiat. Seetõttu tuleb dapaglifloosiiniga kombineerimisel kasutada nende madalamat annust, et vähendada hüpotükeemia riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### Farmakokineetilised koostoimed

Dapaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidiga konjugatsiooni teel, mida vahendab UDP-glükuronosüültransferaas 1A9 (UGT1A9).

*In vitro* uuringutes dapaglifloosiin ei inhibeerinud tsütokroom P450 (CYP)1A2 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega indutseerinud isoensüüme CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Seega ootuspäraselt ei muuda dapaglifloosiin samaaegsel manustamisel nende ravimite metaboolset kliirensit, mis metaboliseeruvad nende ensüümide abil.

### Teiste ravimite toimed dapaglifloosiinile

Tervete inimestega läbiviidud koostoimeuuringud, milles kasutati peamiselt ühekordset annust, näitavad, et dapaglifloosiini farmakokineetikat ei muuda metformiin, pioglitason, sitagliptiin, glimepiriid, vogliboos, hüdroklorotiasiid, bumetaniid, valsartaan ega simvastatiin.

Dapaglifloosiini koosmanustamise järgselt rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimite metabolismis osalevate ensüümide indutseerija) täheldati dapaglifloosiini plasma taseme (AUC) 22% langust, kuid mitte kliinilise tähtsusega toimet glükoosi eritumisele uriiniga 24 tunni jooksul. Annuse kohandamist ei soovitata. Teiste indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal) koosmanustamisel kliiniliselt olulist toimet ei oodata.

Dapaglifloosiini koosmanustamise järgselt mefenamiinhappega (UGT1A9 inhibiitor) täheldati dapaglifloosiini plasma taseme (AUC) 55% tõusu, kuid mitte kliinilise tähtsusega toimet glükoosi eritumisele uriiniga 24 tunni jooksul. Annuse kohandamist ei soovitata.

### Dapaglifloosiini toime teistele ravimitele

Tervete inimestega läbiviidud koostoimeuuringud, milles kasutati peamiselt ühekordset annust, ei muutnud dapaglifloosiini metformiini, pioglitasoni, sitagliptiini, glimepiriidi, hüdroklorotiasiidi, bumetaniidi, valsartaani, digoksiini (P-gp substraat) ega varfariini (S-varfariini, CYP2C9 substraadi)

farmakokineetikat ega varfariini antikoagulaatiivseid toimeid, mõõdetuna INR järgi. Ühekordse dapaglifloosiini 20 mg annuse ja simvastatiini (CYP3A4 substraat) kombinatsiooni manustamisest tulenes simvastatiini AUC 19%-line suurenemine ja simvastatiinhappe AUC 31%-line suurenemine. Simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

#### Muud koostoimed

Tubakasuitsetamise, dieedi, taimsete ravimite ja alkoholi kasutamise toimeid dapaglifloosiini farmakokineetikale ei ole uuritud.

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

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

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

#### Rasedus

Dapaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidega läbiviidud uuringud on näidanud toksilisust arenevale neerule perioodil, mis vastab inimraseduse teisele ja kolmandale trimestrile (vt lõik 5.3). Seega ei soovitata dapaglifloosiini kasutada raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

Raseduse kindlakstegemisel tuleb dapaglifloosiinravi katkestada.

#### Imetamine

Seni on teadmata, kas dapaglifloosiin ja/või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised ja toksikoloogilised andmed loomadelt on näidanud dapaglifloosiini ja tema metaboliitide eritumist piima ja ka farmakoloogiliselt vahendatud toimeid imevatele järglastele (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinuile ja väikelastele. Dapaglifloosiini ei tohi kasutada imetamisperioodil.

#### Fertiilsus

Dapaglifloosiini toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Isas- ja emasrottidel ei ilmnenud ühegi testitud annuse puhul dapaglifloosiini toimeid fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Forxigal puudub toime või see on ebaoluline autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb hoiatada hüpoglükeemia riski suhtes, kui dapaglifloosiini kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

13 platseebo-kontrollitud uuringu alusel läbi viidud summeeritud analüüsis said 2360 isikut ravi dapaglifloosiiniga annuses 10 mg ning 2295 isikut platseeboga.

Kõige sagedasema kõrvaltoimena teatati hüpoglükeemiast, mis sõltus erinevates uuringutes kasutatud foonravist. Hüpoglükeemia väiksemate episoodide sagedus oli uuringurühmiti (k.a. platseebo) sarnane, välja arvatud lisatud kombinatsioonravi uuringud sulfonüüluurea (SU) ja insuliiniga. Hüpoglükeemiat esines sagedamini kombinatsioonravi puhul sulfonüüluureaga ja täiendava insuliinravi puhul (vt allpool *Hüpoglükeemia*).

### Kõrvaltoimete tabel

Platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi kõrvaltoimeid. Mitte ühegi puhul ei selgunud sõltuvus annuse suuruselt. Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduse kategooriad on määratletud vastavalt järgmisele tavale: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Tabel 1. Kõrvaltoimed platseebo-kontrollitud uuringutes<sup>a</sup>

Organsüsteemi klass	Väga sage*	Sage*	Aeg-ajalt**	Harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid* <sub>b,c</sub> Kuseteede infektsioonid* <sub>b,d</sub>	Seeninfektsioon**	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüopoglükeemia (kombineerituna sulfonüüluurea või insuliiniga) <sup>b</sup>		Vere mahu vähenemine <sup>b,e</sup> Janu**	Diabeetiline ketoatsidoos <sup>i</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus		
<i>Seedetrakti häired</i>			Kõhukinnisus** Suukuivus**	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		Seljavalu*		
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Düsuuria Polüuuria* <sup>f</sup>	Noktuuria** Neerukahjustus** <sub>b</sub>	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Vulvovaginaalne sügelus** Genitaalide sügelus**	
<i>Uuringud</i>		Suurenenud hematokrit <sup>g</sup> Vähenenud kreatiniini renaalne kliirens <sup>b</sup> Düslipideemia <sup>h</sup>	Kreatiniini taseme tõus veres** <sup>b</sup> Uurea taseme tõus veres** Kehakaalu langus**	

<sup>a</sup> Tabel näitab kuni 24 nädala (lühiajalisi) andmeid, hoolimata glükeemiavastase kiiretoimelise ravimi kasutamisest.

<sup>b</sup> Täiendavaks informatsiooniks vt vastavat alalõiku allpool.

<sup>c</sup> Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid hõlmavad järgnevaid eelnevalt määratletud eelistatavaid termineid: vulvovaginaalne seeninfektsioon, vaginaalne infektsioon, balaniit, genitaalne seeninfektsioon, vulvovaginaalkandidoos, vulvovaginiit, *Candida*-põhjustatud balaniit, genitaalkandidoos, genitaalinfektsioon, meeste genitaalinfektsioon, peeniseinfektsioon, vulviit, bakteriaalne vaginiit, vulvaarabstsess.

<sup>d</sup> Kuseteede infektsioon sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid, loetletud esinemissageduse teatamise järjekorras: kuseteedeinfektsioon, tsüstiit, *Escherichia*-kuseteede infektsioon, kuse-suguteede trakti infektsioon, püelonefriit, trigoniit, uretriit, neerupõletik ja prostatiit.

<sup>e</sup> Vere mahu vähenemine hõlmab nt. eelnevalt määratletud termineid: dehüdratsioon, hüpotensioon, hüpotensioon.

<sup>f</sup> Polüuuria hõlmab eelistatavaid termineid: pollakisuuria, polüuuria, uriini hulga suurenemine.



<sup>g</sup> Hematokriti keskmine muutus algväärtusest oli 2,30% 10 mg dapaglifloosiini korral ning -0,33% platseebo korral. >55% hematokriti väärtustest teatati 1,3%-l 10 mg dapaglifloosiini saanud isikutest võrreldes 0,4% platseeborühmas.

<sup>h</sup> Keskmine protsentuaalne muutus algväärtusest 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo võrdluses: üldkolesterool 2,5% ja 0,0%, HDL-kolesterool 6,0% ja 2,7%, LDL-kolesterool 2,9% ja -1,0%, triglütseriidid -2,7% ja -0,7%.  
<sup>i</sup> vt. lõik 4.4.

\* Tähteldati  $\geq 2\%$ -l isikutest ning  $\geq 1\%$ -l ja vähemalt 3 isiku võrra sagedamini, keda raviti dapaglifloosiiniga annuses 10 mg, võrreldes platseeboga.

\*\* Tähteldati uurija poolt kui võimalik seotud, arvatavasti seotud või uuringuravimiga seotud kõrvaltoime  $\geq 0,2\%$ -l isikutest, kes saavad dapaglifloosiini annuses 10 mg ning  $\geq 0,1\%$ -l ja vähemalt 3 isiku võrra sagedamini, keda raviti dapaglifloosiiniga annuses 10 mg, võrreldes platseeboga.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia esinemissagedus olenes igas uuringus kasutatud foonravi tüübist.

Dapaglifloosiini kui monoravimi ja kui metformiinile või sitagliptiinile lisatud kombinatsioonravimi uuringutes oli hüpoglükeemia kergemate episoodide esinemissagedus ( $< 5\%$ ) ravirühmade, sh platseebo rühma vahel sarnane 102 ravinädala jooksul. Kõigi uuringute lõikes esines olulisi hüpoglükeemia juhtumeid aeg-ajalt ning nende esinemissagedus oli dapaglifloosiini ja platseebot saanud rühmadel võrreldav. Sulfoonüüluurearavile ja insuliinravile täiendava ravina lisatud dapaglifloosiini uuringutes esines hüpoglükeemia episoode sagedamini (vt lõik 4.5).

Glimepiriidravile lisamise uuringus registreeriti 24. ja 48. nädalal kergemaid hüpoglükeemia episoode sagedamini 10 mg dapaglifloosiini + glimepiriidravi saanud rühmas (vastavalt 6,0% ja 7,9%) kui platseebo + glimepiriidravi rühmas (vastavalt 2,1% ja 2,1%).

Insuliinravile lisamise uuringus registreeriti 24. ja 104. ravinädalal tõsisemaid hüpoglükeemia episoode vastavalt 0,5% ja 1,0% isikutest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiini ja insuliiniga; tõsist hüpoglükeemiat platseebo ja insuliinirühmas registreeriti samadel ajahetkedel 0,5% isikutest. 24. ja 104. ravinädalal registreeriti kergemaid hüpoglükeemia episoode vastavalt 40,3% ja 53,1% isikutest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiini ja insuliiniga ning vastavalt 34,0% ja 41,6% isikutest, keda raviti platseebo ja insuliiniga.

Metformiinile ja sulfoonüüluureale lisamise uuringus, mis kestis kuni 24 nädalat, ei ilmnunud tõsisemaid hüpoglükeemia episoode. Kergemaid hüpoglükeemia episoode registreeriti 12,8% isikutest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiini, metformiini ja sulfoonüüluureaga, ning 3,7% isikutest, keda raviti platseebo, metformiini ja sulfoonüüluureaga.

### Vere mahu vähenemine

Ringleva vere mahu vähenemisega seotud reaktsioone (sh dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni teated) registreeriti dapaglifloosiini 10 mg annuse puhul 1,1%-l ja platseebo puhul 0,7%-l isikutest; raskeid reaktsioone esines  $<0,2\%$ -l isikutest ning neid esines võrdset 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo grupis (vt lõik 4.4).

### Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid

Vulvovaginiiti, balaniiti ja nendega seotud genitaalinfektsioone tähteldati 10 mg dapaglifloosiini saanud patsientidest 5,5%-l ja platseebot saanud patsientidest 0,6%-l. Enamus infektsioone olid kerge või keskmise raskusega, isikud paranesid standardravi esialgse kuuriga ning harva oli tulemuseks dapaglifloosiinravi katkestamine. Infektsioone tähteldati sagedamini naistel (8,4% ja 1,2% vastavalt dapaglifloosiini ja platseeborühmas); eelneva anamneesiga isikutel oli suurem tõenäosus haigestuda korduvinfektsiooni.

### Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioone tähteldati sagedamini 10 mg dapaglifloosiiniga ravi saanud patsientidel kui platseeborühmal (vastavalt 4,7% ja 3,5%; vt lõik 4.4). Enamus infektsioone olid kerged või keskmise raskusega, isikud paranesid standardravi esialgse kuuriga ning harva oli tulemuseks dapaglifloosiinravi katkestamine.

### Kreatiniinitaseme tõus veres

Kreatiniinitaseme tõusuga veres seotud kõrvaltoimed koondati ühte rühma (nt vähenenud kreatiniini renaalne kliirens, neerukahjustus, kreatiniinitaseme tõus veres ja glomerulaarfiltratsiooni taseme langus). Selle rühma reaktsioonidest teatati 3,2%-l ja 1,8%-l patsientidest, kes said vastavalt 10 mg dapaglifloosini ja platseebot. Normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidel (eGFR baasväärtus  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) teatati selle rühma reaktsioonidest 1,3%-l ja 0,8%-l patsientidest, kes said vastavalt 10 mg dapaglifloosini ja platseebot. Need reaktsioonid esinesid sagedamini patsientidel, kellel eGFR baasväärtus oli  $\geq 30$  ja  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % 10 mg dapaglifloosini rühmas võrreldes 9,3% kontrollrühmas).

Neerudega seotud kõrvaltoimete edasisel hindamisel ilmnas, et enamusel ilmnasid seerumi kreatiniinitaseme muutused  $\leq 0,5$  mg/dl baasväärtusest. Kreatiniini taseme tõus möödus tavaliselt edasise ravi käigus või kadus pärast ravi katkestamist.

### Parathormoon (PTH)

Täheldati PTH tõusu seerumis; isikutel, kellel PTH seerumi taseme algväärtus oli kõrgem, oli ka tõus kõrgem. Luutihedusemõõtmisel normaalse neerufunktsiooni või kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel ei ilmnud luutiheduse kadu kaheaastase raviperioodi jooksul.

### Maliigsed protsessid

Kliinilistes uuringutes oli maliigsete või täpsustamata tuumoritega isikute üldine osakaal dapaglifloosinravi (1,50%) ja platseebot/võrdlusravi (1,50%) saanud isikutel sarnane, samuti ei ole loomuuuringutes saadud viiteid kartsinogeensusele ega mutageensusele (vt lõik 5.3). Analüüsides erinevate organsüsteemide kasvajalisi haiguseid, oli mõnede kasvajate puhul (põie-, rinnanäärme- ja prostata-) dapaglifloosiniga seotud suhteline risk üle 1 ning teiste (nt vereloome ja lümfisüsteemi, munasarjade, neerukasvajad) puhul alla 1; üldine dapaglifloosiniga seotud risk kasvajate tekkeks tõusnud ei ole. Riski tõus/langus ei olnud statistiliselt oluline ühegi organsüsteemi puhul. Arvestades seda, et mittekliinilistes uuringutes kasvajaid ei leitud, samuti lühikest peiteaega ravimi esmase kasutamise ja kasvaja diagnoosi vahel, on põhjuslik seos ebatõenäoline. Rinnanäärme-, põie- ja prostatakasvajate juhtude arvukust tuleb jälgida ning seda tehakse ravimi registreerimise järgsetes uuringutes.

### Patsientide erirühmad

#### Eakad ( $\geq 65$ -aastased)

$\geq 65$ -aastastel patsientidel täheldati neerukahjustuse või –puudulikkusega seotud kõrvaltoimeid 7,7%-l dapaglifloosinravi saavatel ning 3,8%-l platseebot saavatel isikutel (vt lõik 4.4). Kõige sagedasemaks neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimeks oli kreatiniini taseme tõus seerumis. Enamus kõrvaltoimetest on ajutised ja pöörduvad.  $\geq 65$ -aastastest isikutest, kellel teatati ringleva vere mahu vähenemisest, tavaliselt kirjeldatud hüpotensioonina, said 1,7% dapaglifloosinravi ja 0,8% platseebot (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Dapaglifloosinil ei ilmnunud mingit toksilisust tervetel isikutel ühekordsete kuni 500 mg suukaudsete annuste korral (50-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel). Neil isikutel esines uriinis tuvastatav glükoos annustamisega seotud ajaperioodil (vähemalt 5 päeva 500 mg annuse korral), kuid ei täheldatud dehüdratsiooni, hüpotensiooni ega elektrolüütide tasakaalu häireid, samuti kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane platseebo puhul täheldatuga. Kliinilistes uuringutes, milles manustati kuni 100 mg annuseid üks kord ööpäevas (10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel) 2 nädala jooksul tervetele inimestele ja 2. tüüpi suhkurtõve patsientidele, esines hüpoglükeemiat veidi sagedamini kui platseebo puhul ning see ei olenenud annuse suuruselt. Kõrvaltoimete määrad, sh dehüdratsioon ja hüpotensioon, olid

samasugused nagu platseebo puhul ning kliiniliselt olulisi annuse suurusest olenevaid muutusi laboratoorseses parameetrites ei esinenud, sh seerumi elektrolüütide ega neerufunktsiooni biomarkerite osas.

Üleannustamise korral tuleb alustada asjakohast toetusravi, mis oleneb patsiendi kliinilisest seisundist. Dapaglifloosiini eemaldamist hemodialüüsi abil ei ole uuritud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeediravimid. Teised vereglükoosi sisaldust vähendavad ained, va insuliinid, ATC-kood: A10BX09

#### Toimemehhanism

Dapaglifloosiin on tugev ( $K_i=0,55$  nM), selektiivne ja pöörduv naatriumsõltuv glükoosi kaastransportija 2 (SGLT-2) inhibiitor.

SGLT-2 ekspresseerub selektiivselt neerudes; enam kui 70 teises koes, nagu maks, skeletilihased, rasvkude, rind, kusepõis ja aju, ei ole selle ekspresseerumist leitud. SGLT-2 on peamine valk, mis vastutab glükoosi glomerulaarfiltraadist vereringesse tagasiimendumise eest. Vaatamata hüperglükeemiale 2. tüüpi diabeedi puhul, jätkub filtreeritud glükoosi tagasiimendumine. Dapaglifloosiin parandab nii tühja kõhu kui einejärgset glükoosi taset plasmas, vähendades glükoosi renaalset tagasiimendumist, mille tulemuseks on glükoosi eritumine uriini. Sellist glükoosi eritumist (glükoureetilist toimet) täheldatakse pärast esimest annust, see püsib 24-tunnilise annustamisintervalli jooksul ning säilib kogu ravi ajal. Selle mehhanismi abil neerude kaudu eemaldatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosi sisaldusest ja GFR-st. Dapaglifloosiin ei häiri normaalse endogeense glükoosi produktsiooni vastusena hüperglükeemiale. Dapaglifloosiin toimib insuliini sekretsioonist ja toimest sõltumatult. Forxigaga läbiviidud kliinilistes uuringutes on täheldatud homeostaasi mudelis (homeostatic model assessment, HOMA) beeta-rakkude funktsiooni paranemist.

Dapaglifloosiini poolt esilekutsutud glükoosi eritumine uriini kaudu (glükureesiga) tekitab energiakadu ja kehakaalu langust. Glükoosi ja naatriumi kaastranspordi inhibeerimisega dapaglifloosiini poolt kaasneb ka kerge diureesi suurenemine ja mööduv natriurees.

Dapaglifloosiin ei inhibeerigi teisi glükoosi transportijaid, mis on olulised glükoosi transportimisel perifeersetesse kudedesse, ning on >1400 korra selektiivsem SGLT-2 kui SGLT-1 – peamine glükoosi imendumise eest vastutav transportija seedetraktis – suhtes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Uriini kaudu erituva glükoosi hulga suurenemist täheldati pärast dapaglifloosiini manustamist nii tervetel isikutel kui 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Dapaglifloosiini annusega 10 mg ööpäevas eritus uriini kaudu 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 12 nädala jooksul ligikaudu 70 g glükoosi ööpäevas (vastavalt 280 kcal ööpäevas). 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kellele manustati dapaglifloosiini 10 mg/ööpäevas kuni 2 aasta jooksul, näidati glükoosi püsiv eritumine.

Dapaglifloosiinist põhjustatud glükoosi uriiniga eritumisest tuleneb ka osmootne diurees ja uriini hulga suurenemine 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Uriini hulga suurenemine 10 mg dapaglifloosiini saavatel 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel püsis 12 nädala jooksul ja ulatus ligikaudu kuni 375 ml/ööpäevas. Uriini hulga suurenemisega kaasnes vähene ja mööduv naatriumi eritumise suurenemine uriiniga, millega ei kaasnenud muutusi naatriumi seerumi kontsentratsioonides.

Ka kusihappe eritumine suurenes ajutiselt (3...7 päeva jooksul), millega kaasnes püsiv kusihappe kontsentratsiooni langus seerumis. 24 nädala pärast oli kusihappe kontsentratsiooni langus seerumis vahemikus -48,3...-18,3 mikromooli/l (-0,87...-0,33 mg/dl).

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Forxiga efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks viidi 6362-1 2. tüüpi diabeediga patsiendil läbi kolmteist topeltpimedat randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut. 4273 patsienti raviti nendes uuringutes dapaglifloosiiniga. Kaheteistkümnes uuringus kestis raviperiood 24 nädalat, millest kaheksal uuringul oli pikaajaline jätk, mis ulatus 24-st kuni 80 nädalani (uuringu kogukestus seega kuni 104 nädalat); üks uuring kestis 52 nädalat ning sel olid pikaajalised jätkud kestusega 52 ja 104 nädalat (uuringu kogukestus 208 nädalat). Uuringutes oli keskmine suhkurtõve eelnev kestus 1,4 kuni 16,9 aastat. 52%-l patsientidest esines kerge ja 11%-l keskmise raskusega neerukahjustus. 51% patsientidest olid mehed, 84% olid valgenahalised, 9% olid aasialased, 3% olid mustanahalised ning 4% olid muudest rassidest. 80% patsientidest oli kehamassiindeks  $KMI \geq 27$ . Lisaks viidi läbi kaks 12-nädalast kontrollrühmaga uuringut puudulikult kontrollitud 2. tüüpi diabeedi ja kõrgvererõhutõvega patsientidel.

### Vere glükoosisisalduse kontroll

#### *Monoteraapia*

Patsientidel, kellel 2. tüüpi diabeet oli ebapiisavalt kontrollitud, viidi Forxiga ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks läbi topeltpime platseebo-kontrolliga 24-nädalane koos täiendava jätkuperioodiga uuring. Üks kord ööpäevas manustatud dapaglifloosiinravi tulemuseks oli HbA1c statistiliselt oluline ( $p < 0,0001$ ) vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 2).

Jätkuperioodil püsisid HbA1c vähenenud tasemed, kokku 102 ravinädala jooksul (10 mg dapaglifloosiini ja platseebo korral korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest vastavalt -0,61% ja 0,17%).

Tabel 2. Dapaglifloosiini monoteraapia 24-nädalase platseebo-kontrollitud uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

N <sup>b</sup>	Monoteraapia	
	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo
<b>HbA1c (%)</b>		
Algväärtus (keskmine)	8,01	7,79
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
<b>Patsiendid (%), kes saavutasid:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7%</b>		
Algväärtusega korrigeeritud	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Kehakaal (kg)</b>		
Algväärtus (keskmine)	94,13	88,7
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-0,9 (-2,20; -0,25)	

<sup>a</sup> LOCF (ingl k Last observation carried forward);

<sup>b</sup> Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid vähemalt ühe annuse topeltpimeda uuringu ravimit 24-nädalasel topeltpimedal perioodil

<sup>c</sup> Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmine

\* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseeboga

<sup>§</sup> Sekundaarsete tulemusnäitajate järjestikuse testimisprotseduuri tõttu ei ole hinnatud statistilist olulisust

### *Kombinatsioonravi*

52-nädalase kestusega, aktiivse kontrolliga mitte-halvemusuuringus (koos 52- ja 104-nädalaste jätkuperioodidega) võrreldi Forxigat sulfonüüluureaga (glipisiid) lisaravimina metformiinile patsientidel, kellel metformiiniga oli ebapiisav vere glükoosisisalduse kontroll (HbA1c >6,5%...≤10%). Tulemused näitasid Forxiga ja glipisiidi rühmades sarnast keskmist HbA1c taseme langust algväärtusest 52. nädalal (tabel 3). 104. ravinädalal oli HbA1c kohandatud keskmine muutus algväärtusest -0,32% dapaglifloosiinrühmas ja -0,14% glipisiidrühmas. 208. ravinädalal oli HbA1c kohandatud keskmine muutus algväärtusest -0,10% dapaglifloosiinrühmas ja 0,20% glipisiidrühmas. Forxigaga ravitud rühmas esines 52., 104. ja 208. ravinädalal vähemalt üks hüpoglükeemia juht oluliselt vähemal arvul patsientidest (vastavalt 3,5%, 4,3% ja 5,0%) kui glipisiidravi saanud rühmas

(vastavalt 40,8%, 47,0% ja 50,0%). 104. ja 208. ravinädalaks oli uuringusse jäänud vastavalt 56,2% ja 39,7% dapaglifloosinrühma ja 50,0% ja 34,6% glipisiidrühma patsientidest.

Tabel 3. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga – aktiivselt kontrollitud 52. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

Parameeter	Dapaglifloosin + metformiin	Glipisiid + metformiin
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Algväärtus (keskmine)	7,69	7,74
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Erinevus glipisiid + metformiinist <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
<b>Kehakaal (kg)</b>		
Algväärtus (keskmine)	88,44	87,60
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Erinevus glipisiid + metformiinist <sup>c</sup>	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF (ingl k Last observation carried forward);

<sup>b</sup> Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on registreeritud lähteväärtus ja vähemalt üks mõõtmistulemus pärast ravi alustamist

<sup>c</sup> Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmine

<sup>d</sup> mitte halvem kui glipisiidi + metformiiniga

\* p-väärtus < 0,0001

Dapaglifloosiini lisamine metformiinile, glimepiriidile, metformiinile ja sulfonüüluureale, sitagliptiinile (koos või ilma metformiiniga) või insuliinile põhjustas statistiliselt olulise HbA1c taseme languse 24 nädala pärast, võrreldes platseebo saanud patsientidega (p < 0,0001; tabelid 4, 5 ja 6).

Dapaglifloosiini lisamisel kombinatsioonravile glimepiriidi ja insuliiniga püsis 24. nädalal täheldatud HbA1c taseme vähenemine ka 48. nädalal (glimepiriid) ja 104. nädalal (insuliin). Dapaglifloosiini lisamisel sitagliptiinile (koos või ilma metformiiniga) 48. nädalal oli korrigeeritud keskmiseks muutuseks algväärtusest vastavalt -0,30% ja 0,38% 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. Dapaglifloosiini lisamisel metformiinile püsid HbA1c madalamad väärtused 102. nädalal (10 mg dapaglifloosiini ja platseebo puhul vastavalt -0,78% ja 0,02% korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest). 104. ravinädalal insuliiniga (koos või ilma täiendavate suukaudsete glükoositaset langetavate ravimiteta) oli HbA1c taseme langus järgmine: korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest vastavalt -0,71% ja -0,06% 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. 48. ja 104. ravinädalal püsis algväärtusega võrreldav insuliini annus stabiilsena võrreldes isikutega, keda raviti 10 mg dapaglifloosiiniga keskmiselt 76 RÜ/päevas. 48. ja 104. nädalal oli keskmine tõus platseebo rühmas algväärtusest vastavalt 10,5 ja 18,3 RÜ/päevas (keskmised annused vastavalt 84 ja 92 RÜ/päevas). 104. nädalaks oli uuringusse jäänud 72,4% 10 mg dapaglifloosinrühma ja 54,8% platseeborühma patsientidest.

Tabel 4. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiini või sitagliptiiniga (koos või ilma metformiiniga) – platseebo-kontrollitud 24. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

Kombinatsioonravi	
Metformiin <sup>1</sup>	DPP-4 inhibiitor (sitagliptiin <sup>2</sup> ) ± metformiin <sup>1</sup>

	Dapa- glifloosin, 10 mg	Platseebo	Dapa- glifloosin, 10 mg	Platseebo
N <sup>b</sup>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Algväärtus (keskmine)	7,92	8,11	7,90	7,97
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-0,54* (-0,74; - 0,34)		-0,48* (- 0,62; - 0,34)	
<b>Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c &lt; 7% Korrigeeritud algväärtusega</b>				
	40,6**	25,9*		
<b>Kehakaal (kg)</b>				
Algväärtus (keskmine)	86,28	87,74	91,02	89,23
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-1,97* (-2,63; - 1,31)		-1,89* (- 2,37; - 1,40)	

<sup>1</sup> Metformiin  $\geq$  1500 mg/ööpäevas; <sup>2</sup> sitagliptiin 100 mg/ööpäevas.

<sup>a</sup> LOCF (ingl k Last observation carried forward);

<sup>b</sup> Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltpimedat perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringu ravimit

<sup>c</sup> Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmeline

\* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + suukaudne glükoositaset langetav ravim

\*\* p-väärtus < 0,05 võrreldes platseebo + suukaudne glükoositaset langetav ravim

Tabel 5. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi sulfonüüluureaga (glimepiriid) või metformiini ja sulfonüüluureaga – platseebo-kontrollitud 24. nädala uuringu tulemused

	<b>Kombinatsioonravi</b>			
	<b>Sulfonüüluurea (glimepiriid<sup>1</sup>)</b>		<b>Sulfonüüluurea + metformiin<sup>2</sup></b>	
	<b>Dapaglifloosin, 10 mg</b>	<b>Platseebo</b>	<b>Dapaglifloosin, 10 mg</b>	<b>Platseebo</b>
N <sup>a</sup>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Algväärtus (keskmine)	8,07	8,15	8,08	8,24
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
<b>Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Korrigeeritud algväärtusega	31,7*	13,0	31,8*	11,1

<b>Kehakaal (kg)</b> (LOCF) <sup>d</sup>				
Algväärtus (keskmine)	80,56	80,94	88,57	90,07
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-1,54*		-2,07*	
	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup> Glimepiriid 4 mg/ööpäevas; <sup>2</sup> metformiin (koheselt või prolungeeritud vabanev)  $\geq 1500$  mg/ööpäevas pluss maksimaalne talutav annus, mis peab olema vähemalt pool sulfonüüluurea maksimaalsest annusest vähemalt 8 nädalat enne uuringuga liitumist.

<sup>a</sup> Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on registreeritud lähteväärtus ja vähemalt üks mõõtmistulemus pärast ravi alustamist.

<sup>b</sup> Veerud 1 ja 2, HbA1c analüüs kasutades LOCF (vt märkus d); veerud 3 ja 4, HbA1c analüüs kasutades LRM (vt märkus e)

<sup>c</sup> Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise

<sup>d</sup> LOCF (ingl k Last observation carried forward)

<sup>e</sup> LRM: Longitudinaalne korduvmõõtmise analüüs

\* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + suukaudne glükoositaset langetav ravim

Tabel 6. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi insuliiniga (üksikult või koos suukaudsete glükoositaset langetavate ravimitega) – platseebo-kontrollitud 24. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

<b>Parameeter</b>	<b>Dapaglifloosiin 10 mg + insuliin ± suukaudsed glükoositaset langetavad ravimid<sup>2</sup></b>	<b>Platseebo + insuliin ± suukaudsed glükoositaset langetavad ravimid<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Algväärtus (keskmine)	8,58	8,46
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Kehakaal (kg)</b>		
Algväärtus (keskmine)	94,63	94,21
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Keskmine ööpäevane insuliini annus (TÜ)<sup>1</sup></b>		
Algväärtus (keskmine)	77,96	73,96
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Vähemalt 10%-lise keskmise ööpäevase insuliini annuse vähendamise patsiente (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF (ingl k Last observation carried forward);

<sup>b</sup> Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltpimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringu ravimit

<sup>c</sup> Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise ja suukaudse glükoositaset langetava ravimi kasutamine

\* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + insuliin ± suukaudse glükoositaset langetava ravimiga

\*\* p-väärtus < 0,05 võrreldes platseebo + insuliin ± suukaudse glükoositaset langetava ravimiga

<sup>1</sup> Insuliinirežiimide (sh lühitoimelise, keskmise toimega ja baasinsuliini) ülespoole tiitrimine oli lubatud ainult neil isikutel, kes vastasid eelnevalt määratletud paastu-plasmaglükoosi kriteeriumidele.

<sup>2</sup> 50% isikutest olid enne uuringu algust insuliini monoterapial; 50% isikutest said insuliinile lisaks 1 või 2 suukaudset vereglükoosi taset langetavat ravimit: viimastest 80% said lisaks ainult metformiini, 12% said metformiini koos sulfonüüluureaga ning ülejäänud said teisi suukaudseid vere glükoositaset langetavaid ravimeid.

*Paastu-plasmaglükoos*

10 mg dapaglifloosini monoterapiaga või metformiinile, glimepiriidile, metformiinile ja sulfonüüluureale, sitagliptiinile (koos või ilma metformiiniga) või insuliinile lisatud dapaglifloosiniga kaasnes statistiliselt oluline paastu-plasmaglükooosi taseme langus (-1,90...-1,20 mmol/l [-34,2...-21,7 mg/dl]), võrreldes platseboga (-0,33...0,21 mmol/l [-6,0...3,8 mg/dl]). Toimet täheldati ravi 1. nädalal ning see säilis uuringutes, mida pikendati 104. nädalani.

#### *Einejärgne plasmaglükooos*

Ravi glimepiriidile lisatud 10 mg dapaglifloosiniga andis 24. nädalal tulemuseks statistiliselt olulise vere glükooositaseme languse, mõõdetud 2 tundi pärast einet, mis püsis kuni 48. nädalani.

Ravi sitagliptiinile lisatud 10 mg dapaglifloosiniga (koos või ilma metformiiniga) andis 24. nädalal tulemuseks vere glükooositaseme languse, mõõdetud 2 tundi pärast einet, mis püsis kuni 48. nädalani.

#### *Kehakaal*

10 mg dapaglifloosiniga, lisatuna metformiinile, glimepiriidile, metformiinile ja sulfonüüluureale, sitagliptiinile (koos või ilma metformiiniga) või insuliinile, kaasnes 24. nädalaks statistiliselt oluline kehakaalu langus ( $p < 0,0001$ , tabelid 4 ja 5). Need toimed püsisid pikemaajalistes uuringutes. 48. nädalal oli erinevus sitagliptiinile lisatud dapaglifloosini (koos või ilma metformiiniga) ja platseebo rühma vahel -2,22 kg. 102. nädalal oli erinevus metformiinile lisatud dapaglifloosini ja platseebo rühma vahel -2,14 kg ning insuliinile lisatud dapaglifloosini ja platseebo rühma vahel -2,88 kg.

Aktiivse kontrolliga mitte-halvemusuuringus metformiinile lisatud dapaglifloosin andis glipisiidiga võrreldes statistiliselt olulise kehakaalulanguse -4,65 kg 52 nädalaga ( $p < 0,0001$ , tabel 3), mis püsis ka 104. ja 208. nädalal (vastavalt -5,06 kg ja -4,38 kg).

24-nädalases uuringus, milles osales 182 diabeetikut ning milles kasutati kahekordse kiirega röntgenabsorptsioonimeetriat (ingl k Dual energy X-ray absorption, DXA) keha koostise hindamiseks, demonstreeriti 10 mg dapaglifloosini ja metformiini kombinatsiooni paremust võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga, arvestades pigem kehakaalu ja keha rasvamassi (mõõdetud DXA abil), kui rasvavaba kude ning vedelikukaotust. Magnetresonantsuuringus ilmnis Forxiga ja metformiini kasutamisel vistseraalse rasvkoe vähenemine võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooni kasutamisega.

#### *Vererõhk*

13 platseebo-kontrolliga tehtud uuringu summeeritud analüüsis kaasnes 10 mg dapaglifloosini raviga 24. nädalaks süstoolse vererõhu muutus algväärtusest -3,7 mmHg ja diastoolse vererõhu muutus -1,8 mmHg, kuid platseebo rühmas süstoolse rõhu muutus -0,5 mmHg ja diastoolse rõhu muutus -0,5 mmHg. Sarnaseid langusi jälgiti kuni 104 nädala jooksul.

Kahes 12-nädalases kontrollrühmaga uuringus 1062 patsienti, kellel oli mittetäielikult kontrollitud 2. tüüpi diabeet ja kõrgvererõhutõbi (hoolimata eelnevast stabiilsest ravist AKE-I või ARB-rühma ravimitega ühes uuringus ning teises uuringus AKE-I või ARB koos ühe täiendava hüpertensioonivastase ravimiga), said ravi 10 mg dapaglifloosiniga või manustati neile platseebo. Mõlemas uuringus ilmnis, et 10 mg dapaglifloosini andis 12. nädalal HbA1c väärtuste paranemise ja platseboga korrigeeritud süstoolse vererõhu languse vastavalt 3,1 ja 4,3 mmHg.

#### *Kardiovaskulaarne ohutus*

Kliinilises programmis teostati kardiovaskulaarsete juhtude meta-analüüs. Kliinilises programmis oli ravi alustamisel 34,4%-l isikutest anamneesis kardiovaskulaarne haigus (välja arvatud hüpertensioon) ja 67,9%-l hüpertensioon. Kardiovaskulaarsete episoodide üle otsustas sõltumatu komisjon. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg kuni esimese järgneva juhtumini, milleks võis olla kardiovaskulaarne surm, insult, müokardiinfarkt või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu. Esmaseid episoode esines 1,62% patsientaasta kohta dapaglifloosinravi saavatel isikutel ja 2,06% patsientaasta kohta võrdlusravi saavatel isikutel. Dapaglifloosini ja võrdlusraviparaadi riski suhtarv (ingl k hazard ratio) oli 0,79 (95% usaldusvahemik [CI]: 0,58; 1,07). Forxiga-raviga ei kaasne 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kardiovaskulaarse riski suurenemist. Kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti ja insuldi riski suhtarv oli HR=0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).



### Neerukahjustusega patsiendid

*Keskmise raskusega neerukahjustus (eGFR  $\geq 30$ ... $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Dapaglifloosiini efektiivsust hinnati eraldi uuringus keskmise raskusega neerukahjustusega diabeetilistel patsientidel (252 isikul keskmise eGFR-ga 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 24 nädala pärast olid keskmised muutused algsetest HbA1c tasemetest vastavalt -0,44% ja -0,33% 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo puhul.

### Patsiendid, kelle HbA1c algväärtus $\geq 9\%$

Eelnevalt määratletud analüüsis, milles uuriti patsiente, kelle HbA1c algväärtus oli  $\geq 9\%$ , andis ravi 10 mg dapaglifloosiiniga statistiliselt olulise HbA1c languse 24. nädalal nii monoteraapiana (korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest: -2,04% dapaglifloosiini rühmas ja 0,19% platseeborühmas) kui täiendava ravina metformiinile (korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest: -1,32% dapaglifloosiini rühmas ja -0,53% platseeborühmas).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada dapaglifloosiini uuringute tulemused ühe või enama 2. tüüpi suhkurtõvega laste alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendus dapaglifloosiin kiiresti ja hästi. Maksimaalsed dapaglifloosiini kontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saabusid tavaliselt 2 tunni jooksul pärast manustamist tühja kõhuga. Pärast dapaglifloosiini 10 mg annuste manustamist üks kord ööpäevas oli dapaglifloosiini tasakaaluseisundi geomeetiline keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{\tau}$  vastavalt 158 ng/ml ja 628 ng h/ml. Dapaglifloosiini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 10 mg annuse manustamist on 78%. Rasvarikka toidu manustamine vähendas dapaglifloosiini  $C_{max}$  kuni 50% võrra ja pikendas  $T_{max}$  ligikaudu 1 tunni võrra, kuid ei muutnud  $AUC$ -d, võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega tohib Forxigat manustada kas koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

Dapaglifloosiin seondub ligikaudu 91% ulatuses valkudega. Erinevad haigusseisundid (nt neeru- või maksakahjustus) ei muutnud valguga seondumist. Dapaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaalu seisundis oli 118 liitrit.

### Biotransformatsioon

Dapaglifloosiin metaboliseerib ulatuslikult, peamiselt dapaglifloosiin 3-O-glükuroniidiks, mis on inaktiivne metaboliit. Dapaglifloosiin 3-O-glükuroniid ja teised metaboliidid ei aita kaasa glükoositaset langetavale toimele. Dapaglifloosiin 3-O-glükuronidi moodustumist vahendab UGT1A9 – maksas ja neerudes leiduv ensüüm –, ning inimesel on CYP-vahendatud metabolism vähetähtis.

### Eritumine

Dapaglifloosiini keskmiseks plasma poolväärtusajaks ( $t_{1/2}$ ) pärast ühekordse suukaudse dapaglifloosiini 10 mg annuse manustamist tervetele inimestele oli 12,9 tundi. Pärast dapaglifloosiini veenisest manustamist oli aine keskmine kogu kliirens 207 ml/min. Dapaglifloosiin ja temaga seotud metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, millest alla 2% on esialgne dapaglifloosiin. Pärast 50 mg [<sup>14</sup>C] dapaglifloosiini annuse manustamist avastati 96% annusest – 75% uriinis ja 21% väljaheites. Väljaheites eritus ligikaudu 15% annusest esialgse ravimina.

### Lineaarsus

Dapaglifloosiini kontsentratsioon suurenes proportsionaalselt annuse kasvuga vahemikus 0,1...500 mg ja tema farmakokineetika ei muutunud aja jooksul korduva ööpäevase manustamisega kuni 24 nädala jooksul.

### Patsientide erirühmad

#### Neerukahjustus

Keskmiised dapaglifloosiini tasakaalukontsentratsioonid (20 mg dapaglifloosiini üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) olid 2. tüüpi suhkurtõve ja kerge, mõõduka või raskekujulise neerukahjustusega patsientidel (määratuna ioheksooli plasmakliirensi põhjal) suurenenud vastavalt 32%, 60% ja 87%, võrreldes 2. tüüpi suhkurtõve ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. 24-tunnine glükoosi eritumine uriiniga tasakaalukontsentratsiooni korral oli sõltuv neerufunktsioonist. 2. tüüpi suhkurtõve ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel eritus 85 g glükoosi ööpäevas, kerge neerukahjustuse korral 52 g, mõõduka neerukahjustuse korral 18 g ja raskekujulise neerukahjustuse korral 11 g glükoosi ööpäevas. Hemodialüüsi mõju dapaglifloosiini kontsentratsioonile on teadmata.

#### Maksakahjustus

Kerge või keskmise raskusega maksakahjustusega (Child-Pugh A ja B klassid) patsientidel olid dapaglifloosiini keskmised  $C_{max}$  ja AUC vastavalt kuni 12% ja 36% tõusnud, võrreldes tervete kontrollisikutega. Neid erinevusi ei peetud kliiniliselt tähtsateks. Raskekujulise maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) olid dapaglifloosiini keskmine  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 40% ja 67% tõusnud, võrreldes tervete kontrollisikutega.

#### Eakad ( $\geq 65$ -aastased)

Kuni 70-aastastel patsientidel ei esine kliiniliselt olulist plasma kontsentratsiooni tõusu, mis oleks tingitud üksnes vanusest. Siiski on ootuspärane vanusega seotud neerufunktsiooni vähenemisest tingitud kontsentratsiooni tõus. Puuduvad piisavad andmed, et teha järeldusi, mis puudutavad kontsentratsiooni üle 70 aasta vanustel patsientidel.

#### Lapsed

Farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

#### Sugu

Dapaglifloosiini keskmine  $AUC_{ss}$  oli naistel hinnanguliselt umbes 22% suurem kui meestel.

#### Rass

Valge, musta ja aasia rassi vahel ei olnud plasma kontsentratsiooni osas kliiniliselt olulisi erinevusi.

#### Kehakaal

Tuvastati, et suurema kehakaalu korral esines väiksem dapaglifloosiini kontsentratsioon. Seetõttu võib väikse kehakaaluga patsientidel esineda mingil määral kõrgem kontsentratsioon ja suure kehakaaluga patsientidel mingil määral madalam kontsentratsioon. Siiski kontsentratsioonide erinevusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja fertiilsuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kahe-aastases kartsinogeensuse uuringus ei tekitanud dapaglifloosiin kasvajaid üheski uuritud annuses ei hiirtel ega rottidel.

#### Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Dapaglifloosiini otsene manustamine emapiimast äsja võõrutatud noortele rottidele ja kaudne eksponeeritus tiinuse hilisperioodil (ajaperioodid, mis vastavad raseduse teisele ja kolmandale trimestrile inimese neerude küpsusastme suhtes) ja imetamise ajal on seotud neeruvaagna ja tubulaarsete laiendite esinemissageduse ja/või raskusastme suurenemisega järglastel.

Juveniilse toksilisuse uuringus, kus dapaglifloosiini annustati otseselt noortele rottidele alates 21. sünnijärgsest päevast kuni 90-nda sünnijärgse päevani, täheldati neeruvaagna ja tubulaarseid laiendeid kõigil annuse tasemetel. Kõige väiksema testitud annuse puhul olid kontsentratsioonid noorloomadel  $\geq 15$  korda kõrgemad kui maksimaalse soovitusliku annuse puhul inimesel. Nende leidudega kaasnesid annuse suurusega seotud neerude kaalu tõusud ja makroskoopiline neerude suurenemine, mida täheldati kõigi annuste korral. Noorloomadel täheldatud neeruvaagna ja tubulaarsed laiendid ei kadunud täielikult ligikaudu 1-kuulise paranemisperioodi jooksul.

Eraldi uuringus, milles vaadeldi pre- ja postnataalset arengut, annustati emarottidele alates 6. tiinuspäevast kuni 21. postnataalse päevani ning noorloomad olid kaudselt eksponeeritud *in utero* ja imetamise ajal. (Viidi läbi satelliituuring, milles hinnati dapaglifloosiini ekspositsiooni piimas ja noorloomades.) Ravitud emaloomade täiskasvanud järglastel täheldati neeruvaagna laienemise esinemissageduse või raskusastme tõusu, ehkki ainult kõige suuremate testitud annuste puhul (kaasnevad ema ja noorlooma dapaglifloosiini kontsentratsioonid olid vastavalt 1415 korda ja 137 korda kõrgemad kui inimesel maksimaalse soovitusliku inimannuse puhul). Täiendav arengutoksilisus piirdus noorlooma kehakaalu vähenemisega, mis oli annuse suurusega seotud ning mida täheldati ainult annuste  $\geq 15$  mg/kg/ööpäevas puhul (sellega kaasnes noorloomadel kontsentratsioon, mis oli  $\geq 29$  korda suurem vastavast väärtusest inimesel maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral). Ematoksilisus tõestati ainult kõige suuremate testitud annuste korral, ning see piirdus mööduva kehakaalu languse ja toidu tarbimise vähenemisega annustamise ajal. Mittesedastatava kahjuliku efekti tase (NOAEL) arengutoksilisuse puhul, väikseim testitud annus on seotud mitmekordse süsteemse kontsentratsiooniga emasloomal, mis on ligikaudu 19 korda kõrgem vastavast väärtusest inimesel maksimaalse soovitusliku inimannuse korral.

Rottide ja küülikutega läbiviidud embrüofetaalse arengu lisauuringutes manustati dapaglifloosiini intervallidena, mis langesid kokku organogeneesi peamiste perioodidega mõlemal liigil. Ühegi testitud annuse korral ei täheldatud küülikutel ema- ega arengutoksilisust. Suurima testitud annusega kaasnes süsteemne kontsentratsioon, mis ületas ligikaudu 1191-kordse maksimaalse soovitusliku inimannusega saavutatava kontsentratsiooni. Rottidel ei olnud dapaglifloosiin embrüoletaalne ega teratogeenne kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni 1441-kordse maksimaalse soovitusliku inimannusega saavutatava kontsentratsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Veevaba laktoos

Krospovidoon (E1202)

Ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E470b)

#### Polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk (E553b)

Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alu/Alu blister

Pakendi suurused: 14, 28 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata kalenderblisrites  
Pakendi suurused: 30x1 ja 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeritud üksikannuselistes blisrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/795/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/003 98 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/004 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/005 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/795/006 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/007 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/008 98 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/009 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/12/795/010 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

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

12. november 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

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

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksamaa

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Ühendkuningriik

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itaalia

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

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

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP, 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapagliflozinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinproopaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST**

**TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/795/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/003 98 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/004 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/005 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

forxiga 5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP, 10 mg**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapagliflozinum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapagliflosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapagliflosiinile.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

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

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/795/006 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/007 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/008 98 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/009 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/12/795/010 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

forxiga 10 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Perforeeritud üksikannuseline blisterpakend, 5 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Forxiga, 5 mg tabletid  
dapagliflozinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**Perforeeritud üksikannuseline blisterpakend, 10 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Forxiga, 10 mg tabletid  
dapagliflozinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**Kalender blisterpakend mitteperforeeritud, 5 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Forxiga, 5 mg tabletid  
dapagliflozinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

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

**Kalender blisterpakend mitteperforeeritud, 10 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Forxiga, 10 mg tabletid  
dapagliflozinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev Teispäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid dapaglifloosin (dapagliflozinum)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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

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

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Forxiga ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Forxiga võtmist
3. Kuidas Forxigat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Forxigat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

Forxiga sisaldab toimeainet nimega dapaglifloosin. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse “suukaudseteks vereglükoosi taset langetavateks ravimiteks”.

- Need on ravimid, mida võetakse suhkurtõve korral suu kaudu.
- Nende toimeks on suhkru (glükoosi) hulga langetamine teie veres.

Forxigat kasutatakse suhkurtõve tüüpi korral, mida nimetatakse “2. tüüpi suhkurtõveks”, täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel). 2. tüüpi suhkurtõbi on suhkurtõve tüüp, mis algab tavaliselt vanemas eas. Kui teil on suhkurtõbi, siis tähendab see, et teie kõhunääre ei tooda piisavalt insuliini või teie keha ei suuda toodetavat insuliini õigel viisil kasutada. See põhjustab olulist suhkru kuhjumist teie veres. Forxiga toime põhineb sellel, et see eemaldab kogunenud liigse suhkru uriini kaudu.

- Forxigat kasutatakse juhul, kui teie suhkurtõbi ei allu ravile teiste suhkurtõve ravimite, dieedi ega füüsilise treeninguga.
- Arst võib soovitada teil võtta ainult Forxigat, kui te ei talu metformiini või Forxigat koos mõne teise suhkurtõve raviks mõeldud ravimiga. See võib olla mõni teine suu kaudu võetav ravim või insuliin, mida manustatakse süstidena.

Oluline on püsivalt järgida arsti, meditsiiniõe või apteekri poolt saadud nõu dieedi ja füüsilise treeningu osas.

### 2. Mida on vaja teada enne Forxiga võtmist

#### Ärge võtke Forxigat:

- kui olete dapaglifloosiini või käesoleva ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Forxiga võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil esineb 1. tüüpi suhkurtõbi – haiguse tüüp, mis algab tavaliselt noores eas ja mille korral teie organism ei tooda insuliini;
- kui teil esineb kehakaalu kiire kaotus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, tugev janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus lõhn hingeõhul, magus või metalli maitse suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil, võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on seisund suhkurtõve korral, mis tekib kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on tõusnud ja mis on nähtav analüüsid. Diabeetilise ketoatsidoosi risk võib tõusta pikemal paastumisel, alkoholi liigkasutamisel, veetustumisel, insuliini annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu;
- kui teil esineb neerude häireid – teie arst võib käskida teil kasutada teistsugust ravimit;
- kui teil esineb maksa häire – teie arst võib teie ravi alustada madalamas annuses;
- kui teil on varasemalt olnud raske südamehaigus või kui teil on olnud insult;
- kui te võtate ravimeid vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed) ning kui teil on esinenud liigmadalat vererõhku (hüpotensioon). Rohkem teavet on esitatud allpool lõigus 'Muud ravimid ja Forxiga';
- kui teie veresuhkruisaldus on väga kõrge, mis võib tekitada teil dehüdratsiooni (liiga suure koguse kehavedeliku kaotust). Organismi veekaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigu 4 ('Võimalikud kõrvaltoimed') ülaosas. Enne ravi algust ravimiga Forxiga teatage oma arstile, kui teil esineb mõni nendest sümptomitest;
- kui teil esineb või tekib iiveldus, oksendamine või palavik või kui te ei ole võimeline sööma ega jooma. Need seisundid võivad põhjustada dehüdratsiooni. Teie arst võib käskida teil katkestada ravi Forxigaga, kuni teil nimetatud seisundid mööduvad, et ennetada dehüdratsiooni;
- kui teil esinevad sagedased kuseteede infektsioonid;
- kui te olete 75-aastane või vanem, siis te ei peaks alustama ravi Forxigaga;
- kui te kasutate mõnda ravimit, mis sisaldab pioglitasooni, ei tohiks te alustada ravi Forxigaga;
- kui teie veres on tõusnud punaste vererakkude hulk, seda on näha analüüsis.

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

Kui miski ülaltoodust käib teie kohta (või te kahtlete selles), rääkige sellest enne Forxiga võtmist oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

### **Neerufunktsioon**

Kui te olete vanem kui 65-aastane või on teada, et teil on neerufunktsiooni häire, siis kontrollitakse teie neerufunktsiooni, enne kui hakkate seda ravimit kasutama ning selle ravimi kasutamise ajal.

### **Suhkur uriinis**

Forxiga toimemehhanismi tõttu sisaldab teie uriinianalüüs suhkrut.

### **Lapsed ja noorukid**

Forxigat ei soovitata lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, kuna seda ravimit ei ole neil patsientidel uuritud.

### **Muud ravimid ja Forxiga**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rääkige kindlasti oma arstile:

- kui te võtate vett väljutavaid ravimeid (diureetikume). Teie arst võib käskida teil katkestada ravi Forxigaga. Liiga suure hulga vedeliku kaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigu 4 ('Võimalikud kõrvaltoimed') ülaosas;
- kui te kasutate teisi veresuhkru hulka langetavaid ravimeid nagu insuliin või sulfonüüluurea rühma ravimid. Arst võib pidada vajalikuks nende ravimite annuse vähendamist, et vältida teil liiga madala veresuhkru taseme (hüpoglükeemia) teket;

- kui te kasutate pioglitasooni sisaldavat ravimit. Forxigat ei tohi kasutada koos pioglitasooniga.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või te imetate, arvate, et olete rase või planeerite rasestumist, pidage nõu oma arsti või apteekriga enne selle ravimi kasutamist. Rasestumisel lõpetage ravi Forxigaga, kuna seda ei soovitata kasutada raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal. Rääkige oma arstiga parima veresuhkru reguleerimise viisi suhtes raseduse ajal.

Rääkige oma arstile enne ravi alustamist selle ravimiga, kui te soovite oma last imetada või kui te imetate. Ärge kasutage Forxigat imetamise ajal. Seni ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Forxiga ei mõjuta või mõjutab tühisel määral autojuhtimisvõimet ning masinate käsitlemist. Kasutades seda ravimit koos teiste ravimitega, nagu sulfonüüluurea või insuliiniga, võib veresuhkru tase langeda liiga madalale (hüpoglükeemia), tekitada värisemist, higistamist ning nägemishäireid ning mõjutada autojuhtimist ning masinate kasutamist. Ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid, kui te tunnete peapööritust Forxiga kasutamisel.

### **Forxiga sisaldab laktoosi**

Forxiga sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis enne selle ravimi võtmist rääkige sellest oma arstile.

## **3. Kuidas Forxigat võtta**

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

### **Kui palju ravimit võtta**

- Soovitatav annus on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas.
- Teie arst võib alustada teil ravi 5 mg annusega, kui teil esineb maksa häire.
- Teie arst kirjutab teile välja annuse tugevuse, mis on teie jaoks õige.

### **Selle ravimi võtmine**

- Neelake tablett tervelt alla ja jooge peale pool klaasitäit vett.
- Te võite tableti võtta kas koos toiduga või ilma.
- Te võite tableti võtta ükskõik millisel ajal ööpäevas. Siiski püüdke seda teha iga päev samal ajal. See aitab teil tableti võtmist meeles pidada.

Arst võib teile Forxiga määrata koos teiste veresuhkru hulka langetavate ravimitega. Need võivad olla suukaudselt võetavad ravimid või insuliin, mida manustatakse süstina. Pidage meeles nende teiste ravimite võtmist, mille arst on teile määranud. See aitab saavutada parimat tulemust teie tervisele.

### **Dieet ja füüsiline koormus**

Oma suhkurtõve reguleerimiseks peate siiski pidama dieeti ja tegelema füüsilise koormusega, isegi kui võtate seda ravimit. Seega on oluline, et järgiksite pidevalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud nõuandeid dieedi ja füüsilise koormuse kohta. Eriti, kui te järgite suhkruhaige kaalujälgimise dieeti, siis jätkake sellega ka Forxiga ravi ajal.

### **Kui te võtate Forxigat rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud Forxiga tablette rohkem kui ette nähtud, siis rääkige sellest otsekohe arstile või mingi haiglasse. Võtke endaga kaasa ravimipakend.

### **Kui te unustate Forxigat võtta**

Mida teha juhul, kui olete unustanud tableti võtmata, oleneb sellest, kui kaua aega on jäänud teie järgmise annuseni.

- Kui teie järgmise annuseni on jäänud 12 või rohkem tundi, siis võtke Forxiga annus niipea, kui see teile meenub. Seejärel võtke oma järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuseni on jäänud alla 12 tunni, siis jätke ununenud annus võtmata. Seejärel võtke oma järgmine annus ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset Forxiga annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Forxiga võtmise**

Ärge lõpetage Forxiga võtmist, enne kui olete sellest arstiga rääkinud. Ilma selle ravimita võib teie veresuhkru sisaldus tõusta.

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Lõpetage Forxiga võtmine ja pöörduge esimesel võimalusel arsti poole, kui märkate endal mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:**

- organismi liiga suur vedelikukaotus (dehüdratsioon), esineb aeg-ajalt.

Dehüdratsiooni sümptomid on järgmised:

- väga kuiv või kleepuv suu, tugev janu;
- suur unisus või väsimus;
- vähene urineerimine või urineerimise puudumine;
- kiire südametöö.

- kuseteede infektsioon, esineb sageli.

Kuseteede infektsiooni sümptomid on järgmised:

- palavik ja/või külmavärinad;
- kõrvetustunne urineerides;
- valu seljas või küljes.

Ehkki seda ei esine sageli, kui näete uriinis verd, rääkige sellest otsekohe arstile.

### **Pöörduge kohe arsti poole või lähimasse haiglasse, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest:**

- diabeetiline ketoatsidoos, esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st).

Need on diabeetilise ketoatsidoosi tunnused (vt ka lõik 2 'Hoiatused ja ettevaatusabinõud'):

- ketokehade taseme tõus teie uriinis või veres;
- kiire kehakaalu kaotus;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhuvalu;
- tugev janu;
- kiire ja sügav hingamine;
- segasus;
- ebatavaline unisus või väsimus;
- magus lõhn hingeõhus; magus või metallilõhn suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil.

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

### **Pöörduge esimesel võimalusel arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest:**

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia), kui võtate seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga

Madala veresuhkru taseme sümptomid on järgmised:

- vappumine, higistamine, tugev ärevus, kiire südametöö;

-nälgatunne, peavalu, nägemise kahjustus;

-meeleolu muutus või segasus.

Arst selgitab teile, kuidas ravida veresuhkru taseme langust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülal märgitud sümptomitest.

### **Muud kõrvaltoimed seoses Forxiga võtmisega**

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- suguti või tupe genitaalinfektsioon (soor/kandidoos) (haigusnähtudeks võivad olla ärritus, sügelus, ebaharilik eritis või lõhn);
- seljavalu;
- tavalisest suuremas koguses urineerimine või sagedasem urineerimisvajadus;
- kolesterooli või rasvade koguse muutus veres (nähtub testidest);
- punavererakkude sisalduse tõus veres (nähtub testidest);
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- janu;
- kõhukinnisus;
- öine ärkamine urineerimisvajaduse tõttu;
- suukuivus;
- kehakaalu langus;
- muutused laboratoorsetes veretestides (näiteks kreatiniin või urea);
- neerufunktsiooni langus.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Forxigat säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või karbil pärast kõlblikkusaega. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

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

### **Mida Forxiga sisaldab**

- Toimeaine on dapaglifloosin.

Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile.

Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapaglifloosinile.

- Teised koostisosad on:

- tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos (E460i), veevaba laktoos (vt lõik 2 'Forxiga sisaldab laktoosi'), krospovidoon (E1202), ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b).
- tableti kate: polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk (E553b), kollane raudoksiid (E172).

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

- Forxiga, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ja ümmargused, läbimõõduga 0,7 cm. Nende ühel küljel on märgistus "5" ja teisel küljel "1427".
- Forxiga, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ja rombikujulised, diagonaalmõõtudega ligikaudu 1,1 x 0,8 cm. Nende ühel küljel on märgistus "10" ja teisel küljel "1428".

Forxiga, 5 mg tabletid ja Forxiga, 10 mg tabletid on saadaval alumiiniumblistrites, pakendi suurustena 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata kalenderblistrites ja 30x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### **Müügiloa hoidja**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

### **Tootja**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksamaa

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Ühendkuningriik

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itaalia

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **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**

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

### **España**

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

### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

### **Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

### **Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

### **Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

### **United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Infoleht on viimati uuendatud**



**Muud teabeallikad**

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

#### **IV lisa**

#### **Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoreid kasutatakse koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi diabeediga patsientidel kas eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega.

2016. aasta märtsis teatas kanaglifloosiini müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile, et südame-veresoonkonna tüsistustele keskenduv uuring CANVAS, mida müügiloa hoidja rahaliselt toetab, on kanaglifloosiiniga ravitud uuringupatsientide seas alajäsemete amputatsioonide arv osutunud umbes kaks korda suuremaks kui platseeborühmas. Ka uuringu CANVAS-R korral, milles keskendutakse neerutalitluse tulemusnäitajatele sarnases populatsioonis, näitas analüüs amputatsioonide arvu erinevust.

Lisaks ravimiametile laekunud teabele soovitas uuringute CANVAS ja CANVAS-R sõltumatu andmejärelvalve komisjon, millel on juurdepääs kõikidele südame-veresoonkonna (pimemenetluse katkestamise teel) avatud tulemusnäitajatele ja ohutusandmetele, uuringut jätkata, võtta meetmeid võimaliku riski vähendamiseks ja teavitada uuringus osalejaid sobival viisil sellest riskist.

15. aprillil 2016 algatas Euroopa Komisjon menetluse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel; ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti hinnata kanaglifloosiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu, analüüsida, kas tegemist võib olla kogu ravimiklassi puudutava probleemiga ning avaldada 31. märtsiks 2017 soovitus selle kohta, kas asjaomased müügiloa tuleks säilitada, peatada või tühistada või tuleks neid muuta ning kas kõnealuste ravimite ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks on vaja võtta ajutisi meetmeid.

2. mail 2016 saadeti tervishoiuspetsialistidele otseteatis, et teatada tervishoiutöötajatele kanaglifloosiini kliinilises uuringus täheldatud kaks korda suuremast alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide esinemissagedusest ning rõhutada vajadust teavitada patsiente korrapärase ennetava jalahoolduse olulisusest. Teatistes soovitati tervishoiutöötajatel ühtlasi kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kel esineb amputeerimiseelseid tüsistusi.

Peale selle leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klassi toimet ei ole võimalik välistada, kuna kõikidel SGLT2 inhibiitoritel on sama toimemehhanism, kuna võimalik amputatsiooniriski suurendav mehhanism ei ole teada ning kuna praegu ei ole suudetud kindlaks teha algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega. Seetõttu taotles Euroopa Komisjon 6. juulil 2016 asjaomase menetluse laiendamist kõikidele SGLT2 inhibiitorite klassi kuuluvatele ravimitele, millele on antud müügiluba.

## **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Pärast kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamist oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et uuringute CANVAS ja CANVAS-R laienev andmekogum amputatsioonide kohta kinnitab suurenenud amputatsiooniriski kanaglifloosiini korral; tõenäoliselt ei ole kanaglifloosiini suurem amputatsioonirisk võrreldes platseeboga juhuslik. Ühtlasi leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelvalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine teataval määral piiratud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega. Kõikidel kõnealuse klassi ravimitel on sama toimemehhanism ja ühtki konkreetselt kanaglifloosiiniga seostatavat põhjusemehhanismi ei ole kinnitatud. Seetõttu on veel teadmata toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et suurenenud amputatsioonirisk on seni ilmnunud vaid kanaglifloosiini korral, kuid praegu on käimas ulatuslik südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuring DECLARE (dapaglifloosiin) ning lõpule viidud ulatuslikus südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringus EMPA-REG (empaglifloosiin) ei ole amputatsioonijuhtusid süstemaatiliselt täheldatud. Seetõttu ei ole praegu võimalik teha kindlaks, kas suurenenud amputatsioonirisk kujutab endast klassi toimet.

Pärast kõikide esitatud andmete läbivaatamist järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee sellest tulenevalt, et eespool loetletud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kuid et kõikide müügiloaga SGLT2 inhibiitorite ravimiteavet tuleb muuta, lisades teabe alajäsemete amputatsiooni riski kohta, ning et riskijuhtimiskavasse tuleb lisada täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed. Uuringud CANVAS ja CANVAS-R ning uuringud CREDENCE ja DECLARE lõpetatakse kavakohaselt vastavalt 2017. ja 2020. aastal. Nende uuringute lõppanalüüs pärast pimemenetluse katkestamist annab rohkem teavet SGLT2 inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta, eeskätt alajäsemete amputatsioonide riski korral.

## **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust A lisas loetletud ravimite küsimuses;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed alajäsemete amputatsiooni riski kohta naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoritega ravitud 2. tüüpi melliiidiabeediga patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kättesaadavad andmed amputatsioonijuhtude kohta uuringutes CANVAS ja CANVAS-R kinnitavad seda, et kanaglifloosiinravi võib suurendada alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsiooni riski;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid, on veel teadmata;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega;
- ühtlasi märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelevalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine nende juhtumite kohta teataval määral piiratud;
- seetõttu järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõnealune risk võib endast kujutada klassi toimet;
- kuna konkreetseid riskitegureid ei ole veel õnnestunud kindlaks teha, välja arvatud üldised riskitegurid, mis võisid amputatsioonivajadust soodustada, soovitas ravimiohutuse

riskihindamise komitee tagada patsientide teavitamise korrapärasest ennetavast jalahooldusest ja piisavast hüdratsioonist üldnõuannetena, et ennetada amputatsiooni;

- seetõttu oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et alajäsemete amputatsiooni risk tuleb lisada kõikide A lisas loetletud ravimite ravimiteabesse hoiatusega, et juhtida tervishoiutöötajate ja patsientide tähelepanu korrapärase ennetava jalahoolduse olulisusele; kanaglifloosiini kohta esitatav hoiatus peab sisaldama teavet ka selle kohta, et amputatsioonieelsete tüsistuste korral tuleks kaaluda patsiendi ravi katkestamist; kanaglifloosiini korral on alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonid samuti lisatud ravimiteabesse kõrvaltoimena;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis samuti, et amputatsioonijuhtude kohta tuleb koguda täiendavat teavet kliiniliste uuringute uuringulugude ja turustamisjärgsete järelkontrolliküsimustike abil, MedDRA eelistatud terminite ühtsete loendite kasutamiseiga amputatsioonieelsete tüsistuste kirjeldamiseks ning ulatuslike uuringute, sh südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringute asjakohaste metaanalüüsidega. Kõiki riskijuhtimiskavasid tuleb vastavalt sellele ajakohastada, esitades muudatuse vähemalt ühe kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A lisas nimetatud SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ning riskijuhtimiskavas esitatakse täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta eespool nimetatud A lisas loetletud ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisas.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

#### ***Üldkokkuvõte***

Seega leiab inimravimite komitee, et ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy müügilubade tingimusi.