

**I LISA**  
**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

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid, kaksikkumerad, 9,5 x 20 mm läbimõõduga, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "5/850" ja teisel küljel "1067".

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, kaksikkumerad, 10,5 x 21,5 mm läbimõõduga, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "5/1000" ja teisel küljel "1069".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Xigduo on näidustatud vähemalt 18-aastastel 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks täiendavalt dieedile ja füüsilisele treeningule

- patsientidel, kelle ravivastus metformiini monoterapia maksimaalse talutava annusega ei ole piisav
- kombinatsioonis teiste vere glükoosisisaldust langetavate ravimitega, sh insuliiniga, patsientidel, kelle ravivastus metformiini ja nimetatud ravimitega ei ole piisav (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate kombinatsioonide kohta)
- patsientidel, kes juba kasutavad kombinatsiooni dapaglifloosin ja metformiin eraldi tablettidena.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

*Patsiendid, kelle ravivastus ei ole piisav metformiini monoterapia või metformiini ja teiste vere glükoosisisaldust langetavate ravimite, sh insuliini, kombinatsiooniga*

Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Üks Xigduo tablett sisaldab dapaglifloosiini ja metformiini fikseeritud annuses (vt lõik 2). Patsiendid, kelle ravivastus ei ole piisav kasutades ainult metformiini või selle kombineerimisel teiste glükoosisisaldust langetavate ravimitega, sh insuliiniga, peavad manustama Xigduot ööpäevases koguanuses, mis võrdub 10 mg dapaglifloosiiniga pluss metformiini ainuravimina kasutatud annus või sellele lähim terapeutiliselt sobiv annus. Xigduo kasutamisel kombinatsioonis insuliini või insuliini sekretagoogiga nagu sulfonüüluurea, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või sulfonüüluurea annuse vähendamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Patsientide üleviimine dapaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt

Patsiendid, kes lülitatakse dapaglifloosiini (10 mg ööpäevane annus) ja metformiini eraldi tablettidelt Xigduole, peavad saama samasuguse dapaglifloosiini ja metformiini ööpäevase annuse, nagu nad on juba võtnud, või lähima terapeutiliselt sobiva metformiini annuse.

#### Patsientide erirühmad

##### Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel, GFR 60...89 ml/min, ei soovitata annust korrigeerida. Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg metformiini, mida tuleb soovitavalt jagada 2...3 annuseks. Siiski, annuse vähendamist tuleb kaaluda juhtudel, kui neerufunktsiooni tase on langenud. Kui puudub Xigduo sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Xigduot ei soovitata kasutada patsientidel, kelle GFR on <60 ml/min (vt lõik 4.4). Dapaglifloosiini toime sõltub neeru funktsioonist. Toime on langenud keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel ja tõenäoliselt puudub raske neerukahjustusega patsientidel.

##### Maksakahjustus

Seda ravimit ei tohi maksakahjustusega patsientidel kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### Eakad (≥ 65-aastased)

Kuna metformiin elimineerub osaliselt neerude kaudu ja kuna eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni vähenemine, tuleb seda ravimit vanuse kasvades kasutada ettevaatusega. Metformiiniga seotud laktatsidoosi vältimiseks on vaja neerufunktsiooni jälgida, eriti vanematel inimestel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Samuti tuleb arvesse võtta dapaglifloosiiniga seotud ringleva vere mahu vähenemise riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kuna terapeutiline kogemus dapaglifloosiiniga on piiratud, ei soovitata ravi alustada 75-aastastel ja vanematel patsientidel.

##### Lapsed

Xigduo ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Sellekohased andmed puuduvad.

##### Manustamisviis

Xigduot tuleb võtta kaks korda ööpäevas ning metformiinist põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimete vähendamiseks söögi ajal.

### **4.3 Vastunäidustused**

Xigduo on vastunäidustatud patsientidele, kel esineb:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- diabeetiline ketoatsidoos;
- diabeetiline prekooma;
- raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min) (vt lõigud 4.4 ja 5.2);
- ägedad seisundid, mis võivad muuta neerufunktsiooni nagu:
  - dehüdratsioon,

- raske infektsioon,
- šokk;
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
  - südame- või hingamispuudulikkus,
  - hiljutine müokardiinfarkt,
  - šokk;
- maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldine

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

##### Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmned a neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekke kahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaagus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

##### Neerufunktsioon

Selle ravimi koostisosa dapaglifloosiini efektiivsus sõltub neerufunktsioonist ja efektiivsus on langenud keskmise raskusega neerukahjustuse korral ning efektiivsus tõenäoliselt puudub raske neerukahjustusega patsientidel. Seega ei tohi seda ravimit kasutada keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (patsientidel, kelle GFR < 60 ml/min) (vt lõik 4.2).

Metformiin eritub neerude kaudu ning keskmise raskusega ja raske neerupuudulikkus suurendab laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni jälgimist soovitatakse järgmistes olukordades:

- enne ravi alustamist ning ravi ajal vähemalt üks kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- kui neerufunktsioon on keskmise raskusega neerupuudulikkuse tasemel ja eakatel patsientidel: vähemalt kaks kuni neli korda aastas;
- enne ravi alustamist teiste ravimitega, mis võivad neerufunktsiooni halvendada, ning perioodiliselt ravi ajal nendega;
- kui neerufunktsioon langeb alla CrCl < 60 ml/min, tuleb ravi katkestada;
- metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni langust. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA) ravi alustamisel.

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

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

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

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

Kui seda ravimit kasutaval patsiendil tekib seisund, mis võib põhjustada ringleva vere mahu vähenemist, on soovitatav vere mahu seisundit (nt füüsiline läbivaatus, vererõhumõõtmised, laboritestid, sh hematokrit) ja elektrolüüte hoolikalt jälgida. Patsientidel, kel areneb vere mahu vähenemine, on soovitatav ravi selle ravimiga ajutiseks katkestada kuni vähenemine on korrigeeritud (vt lõik 4.8).

### Diabeetiline ketoatsidoos

Kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgselt on SGLT-2 inhibiitorravi, k.a. dapaglifloosiin, 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 dapaglifloosiini kõrgemate annuste kasutamisel.

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

DKA kahtlusel või diagnoosimisel tuleb ravi dapaglifloosiiniga viivitamatult katkestada.

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

Enne ravi alustamist dapaglifloosiiniga 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 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 puhul sagedamini kui platseebo rühmas 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 ravi ajutist katkestamist.

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

Eakatel patsientidel esineb tõenäolisemalt neerufunktsiooni halvenemist ja/või neid ravitakse tõenäolisemalt antihüpertensiivsete ravimitega, mis võivad põhjustada neerufunktsiooni muutusi, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKE-I) 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).

Neerukahjustuse või –puudulikkusega seotud kõrvaltoimeid esines suuremal määral  $\geq 65$ -aastastel dapaglifloosiini saanud isikutel kui samaealistel platseeborühmas. Kõige sagedamini registreeritud neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimeks oli kreatiniini taseme tõus seerumis, 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. Vere mahu vähenemisega seotud kõrvaltoimeid esines suuremal määral  $\geq 65$ -aastastel dapaglifloosiini saanud isikutel (vt lõik 4.8).

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

### Südamepuudulikkus

NYHA I...II klassi patsientidega on kogemus piiratud; dapaglifloosiini kliinilistes uuringutes puudub kogemus NYHA III...IV klassi patsientide kohta.

### Kasutamine pioglitasoni kasutataval patsientidel

Kuigi põhjuslik seos dapaglifloosiini ja põievähi vahel on ebatõenäoline (vt lõigud 4.8 ja 5.3), ei soovitata ettevaatuse mõttes seda ravimit 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 on õigustatud ettevaatus patsientidega, kelle hematokriti väärtus on juba tõusnud.

### 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

Toimemehhanismi tõttu on seda kasutataval patsientidel uriini glükoositest positiivne.

### Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

### Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

### Eelnevalt ravile allunud 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Kuna see ravim sisaldab metformiini, siis eelnevalt sellele ravile hästi allunud 2. tüüpi diabeediga patsiente, kellel tekivad laboratoorsed kõrvalekalded või kliiniliselt väljendunud haigus (eriti ebamäärane või halvasti piiritletud haigus), tuleb kohe uurida ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. Uuring peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketoainete, vere glükoosisisalduse ning vajadusel vere pH, laktaadi, püruvaadi ja metformiini sisalduse määramist. Ükskõik kumma nimetatud atsidoosi vormi tekkimisel tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada muu sobiva raviga.

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

Dapaglifloosiini ja metformiini korduvate annuste samaaegne manustamine ei muuda tervetel inimestel oluliselt dapaglifloosiini ega metformiini farmakokineetikat.

Xigduoga ei ole läbi viidud koostoimeuuringuid. Järgnevad teated kajastavad teavet, mis on kättesaadav kummagi toimeaine kohta.

#### Dapaglifloosiin

##### Farmakodünaamilised koostoimed

##### *Diureetikumid*

See ravim võib süvendada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

##### *Insuliin ja insuliini sekretoogid*

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, nagu sulfonüüluuread, põhjustavad hüpoglükeemiat. Seetõttu võib vajalikuks osutuda dapaglifloosiiniga kombineerimisel kasutada insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.2 ja 4.8).

##### Farmakokineetilised koostoimed

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

*In vitro* uuringutes dapaglifloosiin ei inhibeerinud tsütokroom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega indutseerinud isoensüüme CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Seega ootuspäraselt see ravim ei muuda 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 pioglitason, sitagliptiin, glimepiriid, vogliboos, hüdroklorotiasiid, bumetaaniid, 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 mefenaamhappega (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 koostoimeuuringutes, milles kasutati peamiselt ühekordset annust, ei muutnud dapaglifloosiin pioglitasoni, sitagliptiini, glimepiriidi, hüdroklorotiasiidi, bumetaaniidi, 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-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) testi korral

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

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### Meformiin

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

Katsoonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad renaalse tubulaarse sekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise renaalse tubulaarse transportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda ööpäevas toimel suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja  $C_{max}$  81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarse sekretsiooni teel elimineeruvaid katioonseid ravimeid.

#### Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral selle ravimi toimeaine metformiini tõttu (vt lõik 4.4). Hoiduda tuleb alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisest.

#### Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuurinud puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

#### Insuliin ja insuliini sekretagoogid

Insuliin ja insuliini sekretagoogid, nagu sulfonüüluuread, põhjustavad hüpopglükeemiat. Seetõttu tuleb metformiiniga kombineerimisel kasutada hüpopglükeemia riski langetamiseks insuliini ja insuliini sekretagoogi väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

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

#### Rasedus

Xigduo või dapaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Dapaglifloosiiniga ravitud rottidega läbiviidud uuringud on näidanud toksilisust arenevale neerule perioodil, mis vastab inimraseduse teisele ja kolmandale trimestrile (vt lõik 5.3). Seega ei soovitata seda ravimit kasutada raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel viitavad, et metformiin ei ole seotud kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga. Loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Raseduse planeerimisel ja raseduse ajal on soovitatav, et diabeedi raviks ei kasutata seda ravimit, vaid insuliiniga hoitakse veresuhkru tase võimalikult normilähedasena. Sellega vähendatakse ebaloomulikult kõrge veresuhkru tasemest tulenevat riski loote väärarengutele.

#### Imetamine

Seni on teadmata, kas see ravim või dapaglifloosin (ja/või tema metaboliidid) erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadelt on näidanud dapaglifloosiini/metaboliitide eritumist piima ja ka farmakoloogiliselt vahendatud toimeid imevatele järglastele (vt lõik 5.3). Metformiin eritub inimese rinnapiima väikeses koguses. Ei saa välistada riski vastsündinule/imikule.

Seda ravimit ei tohi imetamise ajal kasutada.

#### Fertiilsus

Selle ravimi või dapaglifloosiini toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Isas- ja emasrottidel ei ilmnenud ühegi testitud annuse puhul dapaglifloosiini toimeid fertiilsusele. Metformiini loomkatsed ei ole näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Dapaglifloosin ja metformiin ei oma või omavad tähtsusetut toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste veresuhkru taset langetavate ravimitega, mis põhjustavad hüpotlükeemiat, tuleb patsiente hoiatada hüpotlükeemia riski eest.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

On tõestatud, et Xigduo on bioekvivalentne samaaegselt manustatud dapaglifloosiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2). Xigduo tablettidega ei ole terapeutilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud.

#### Dapaglifloosin koos metformiiniga

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Viie platseebo-kontrolliga metformiinile lisatud dapaglifloosiini uuringu analüüsis olid ohutustulemused samasugused nagu kaheteistkümneplatseebo-kontrolliga dapaglifloosiini uuringu eelnevalt määratletud summeeritud analüüsis (vt allpool Dapaglifloosin, *Ohutusandmete kokkuvõte*). Dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni rühmas ei tuvastatud mingeid täiendavaid kõrvaltoimeid, võrreldes kummagi komponendi puhul täheldatud kõrvaltoimetega. Teises metformiinile lisatud dapaglifloosiini summeeritud analüüsis raviti 623 isikut metformiinile lisatud 10 mg dapaglifloosiiniga ja 523 raviti platseebo ja metformiiniga.

#### Dapaglifloosin

##### Ohutusandmete kokkuvõte

13 platseebo-kontrolliga uuringu alusel läbiviidud summeeritud analüüsis said 2360 isikut ravi dapaglifloosiiniga annuses 10 mg ning 2295 isikut platseeboga.

Kõige sagedama kõrvaltoimena teatati hüpotlükeemiast, mis sõltus erinevates uuringutes kasutatud foonravist. Hüpotlükeemia väiksemate episoodide sagedus oli uuringurühmiti, sh platseebo rühm, sarnane, välja arvatud kombinatsioonravi uuringud sulfonüüluurea (SU) ja insuliiniga. Hüpotlükeemiat esines sagedamini kombinatsioonravi puhul sulfonüüluureaga ja täiendava insuliinravi puhul (vt allpool *Hüpotlükeemia*).

##### Kõrvaltoimete tabel

Platseebo-kontrolliga dapaglifloosiini ja metformiini kliinilistes uuringutes, dapaglifloosiini kliinilistes uuringutes, metformiini kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgselt on tuvastatud järgmised kõrvaltoimed. Mitte ühegi puhul ei selgunud sõltuvus annuse suuruselt. Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mis on kogutud dapaglifloosini ja metformiini lühiajalises toimeainet kiirelt vabastava ravimvormiga kliinilises uuringus ja turuletuleku järgselt<sup>a</sup>.

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid <sup>*,b,c</sup> Kuseteede infektsioon <sup>*,b,d</sup>	Seeninfektsioon <sup>**</sup>		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia (kasutades koos SU või insuliiniga) <sup>b</sup>		Vere mahu vähenemine <sup>**,b,e</sup> Janu <sup>**</sup>	Diabeetiline ketoatsidoos <sup>k</sup>	Laktatsidoos B12-vitamiini vaegus <sup>h,§</sup>
Närvisüsteemi häired		Maitsehäired <sup>§</sup> Pearinglus			
Seedetrakti häired	Seedetrakti sümptomid <sup>i,§</sup>		Kõhukinnisus <sup>**</sup> Suukuivus <sup>**</sup>		
Maksa ja sapiteede häired					Maksafunktsiooni häired <sup>§</sup> Hepatiit <sup>§</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					Urtikaaria <sup>§</sup> Erüteem <sup>§</sup> Sügelus <sup>§</sup>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu <sup>*</sup>			
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Polüuuria <sup>*,f</sup>	Noktuuria <sup>**</sup> Neerukahjustus <sup>**</sup> <sup>b</sup>		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Vulvovaginaalne sügelus <sup>**</sup> Genitaalide sügelus <sup>**</sup>		
Uuringud		Suurenenud hematokrit <sup>*,g</sup> Vähenenud kreatiniini renaalne kliirens <sup>b</sup> Düslipideemia <sup>l</sup>	Kreatiniini taseme tõus veres <sup>**,b</sup> Urea taseme tõus veres <sup>**</sup> Kehakaalu langus <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> Tabel näitab kõrvaltoimeid, mis tuvastati kuni 24-nädalastest (lühiajalistest) andmetest, hoolimata glükeemiasu kiiretoimelise ravimi kasutamisest, välja arvatud §-ga märgistatud, mille puhul kõrvaltoime ja esinemissageduse kategooriad põhinevad Euroopa Liidus kättesaadaval metformiini omaduste kokkuvõttel.

<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 seeninfektsioon, balaniit, genitaalne seeninfektsioon, vulvovaginaalkandidoos, vulvovaginiit, *Candida*-põhjustatud balaniit, genitaalkandidiaas, 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, põelonefriit, trigoniit, uretriit, neerupõletik ja prostatiit.

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

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

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

<sup>h</sup> Pikaajalise metformiinraviga on kaasnenud B12-vitamiini imendumise vähenemine, mille tagajärjeks võib väga harva olla kliiniliselt oluline B12-vitamiini vaegus (nt megaloblastaneemia).

<sup>i</sup> Seedetrakti sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ning taanduvad enamasti spontaanselt.

<sup>j</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>k</sup> vt lõik 4.4.

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

\*\* Täheledatai 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

#### Dapaglifloosiin koos metformiiniga

##### Hüpoplükeemia

Dapaglifloosiinile lisatud metformiini kombinatsioonravi uuringutes täheledatai kergeid hüpoplükeemia episoodide 10 mg dapaglifloosiini ja metformiiniga ravitud rühmas sarnase sagedusega (6,9%) nagu platseebo ja metformiini rühmas (5,5%). Hüpoplükeemia raskemaid juhte ei täheledataid.

Metformiini kombinatsioonravi ja sulfonüüluurea uuringus, mis kestis kuni 24 nädalat, ilmnes kergeid hüpoplükeemia episoodide 12,8% isikutest 10 mg dapaglifloosiini, metformiini ja sulfonüüluureaga ravitud rühmas ning 3,7% isikutest platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea rühmas. Hüpoplükeemia raskemaid juhte ei täheledataid.

#### Dapaglifloosiin

##### Hüpoplükeemia

Hüpoplükeemia esinemissagedus olenes igas uuringus kasutatud foonravi tüübist.

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

Insuliinravile lisamise uuringus, mis kestis kuni 104 nädalat, registreeriti 24. ja 104. ravinädalal tõsisemaid hüpoplükeemia episoodide vastavalt 0,5% ja 1,0% isikutest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiini ja insuliiniga; tõsist hüpoplükeemiat platseebo ja insuliinirühmas registreeriti samadel ajahetkedel 0,5% isikutest. 24. ja 104. ravinädalal registreeriti kergemaid hüpoplükeemia episoodide 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.

#### Vere mahu vähenemine

Ringleva vere mahu vähenemisega seotud reaktsioone (sh dehüdratsiooni, hüповoleemia 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 võrdselt 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo grupis (vt lõik 4.4).

#### Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid

Vulvovaginiiti, balaniiti ja nendega seotud genitaalinfektsioone täheledatai 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 täheledatai sagedamini naistel (8,4% ja 1,2% vastavalt dapaglifloosiini ja platseeborühmas); eelneva anamneesiga isikutel oli suurem tõenäosus haigestuda korduvinfektsiooni.

#### Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioone täheledatai sagedamini dapaglifloosiinravi 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. Infektsioone täheledatai sagedamini naistel; eelneva anamneesiga isikutel oli suurem tõenäosus haigestuda korduvinfektsiooni.

### Kreatiniinitaseme tõus veres

Kreatiniinitaseme tõusuga veres seotud kõrvaltoimed koondati ühte rühma (nt vähenenud kreatiini 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 kreatiini taseme muutused  $\leq 0,5$  mg/dl baasväärtusest. Kreatiniinitaseme tõus möödus tavaliselt edasise ravi käigus või kadus pärast ravi katkestamist.

### Parathormoon (PTH)

Täheldati vähest PTH tõusu seerumis; isikutel, kellel PTH seerumi taseme algväärtus oli kõrgem, oli ka tõus kõrgem. Luutiheduse mõõtmisel normaalse neerufunktsiooni või kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel ei ilmnenu 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 loomuringutest saadud viiteid kartsinogeensusele ega mutageensusele (vt lõik 5.3). Analüüsides erinevate organsüsteemide kasvajasid haigusi, oli mõnede kasvajat puhul (põie-, eesnäärme- ja rinnanäärme-) dapaglifloosiniga seotud suhteline risk üle 1 ning teiste (nt vereloome ja lümfisüsteemi, munasarjade, neerukasvajad) puhul alla 1; üldine dapaglifloosiniga seotud risk kasvajat tekkeks tõusnud ei ole. Riski tõus/langus ei olnud statistiliselt oluline ühegi organsüsteemi puhul. Arvestades seda, et mittekliinilistes uuringutes kasvajasid ei leitud, samuti lühikest peiteaega ravimi esmase kasutamise ja kasvaja diagnoosi vahel, on põhjuslik seos ebatõenäoline. Kuna rinnanäärme-, põie- ja eesnäärme kasvajat arvulist ebavõrdsust tuleb käsitleda ettevaatusega, uuritakse seda täiendavalt registreerimisjärgsetes 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 sagedamaks neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimeks oli kreatiini taseme tõus seerumis. Enamus nendest kõrvaltoimetest olid 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**

Dapaglifloosini eemaldamist hemodialüüsi abil ei ole uuritud. Metformiini ja laktaadi eemaldamise kõige efektiivsemaks meetodiks on hemodialüüs.

### Dapaglifloosin

Dapaglifloosinil ei ilmnenu 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. Hüpotensiooni 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 hüperglükeemiat veidi sagedamini kui platseebo puhul ning see ei olenenud annuse suurusest. 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 on olemas patsiendi kliinilisest seisundist.

### Metformiin

Metformiini suur üleannustamine või metformiiniga kaasnevad riskid võivad viia laktatsidoosi tekkele, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeediravimid. Suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD15

### Toimemehhanism

Xigduos on kombineeritud kaks hüperglükeemiavastast ravimpreparaati, millel on 2. tüüpi diabeediga patsientidel glükeemilise kontrolli parandamiseks erinevad ja teineteist täiendavad toimemehhanismid: dapaglifloosin, naatriumsõltuv glükoosi kaastransportija 2 (SGLT-2) inhibiitor, ja metformiinvesinikkloriid, biguaniidide rühma ravim.

### Dapaglifloosin

Dapaglifloosin 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, rinnanäär, kusepõis ja peaaju, 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. Dapaglifloosin 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. Dapaglifloosin ei häiri normaalse endogeense glükoosi produktsiooni vastusena hüperglükeemiale. Dapaglifloosin toimib insuliini sekretsioonist ja toimest sõltumatult. Dapaglifloosiniga läbiviidud kliinilistes uuringutes on täheldatud homeostaasi mudelis (homeostasis model assessment, HOMA) beeta-rakkude funktsiooni paranemist.

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

Dapaglifloosin ei inhibeeriks 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.

### Metformiin

Metformiin on hüperglükeemiavastase toimega biguaniid, mis langetab nii basaalselt kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;

- suurendades mõõdukalt insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist lihastes;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosi transporterite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

### Farmakodünaamilised toimed

#### Dapaglifloosin

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

Dapaglifloosinist 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 uriiniga 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).

Tervetel inimestel võrreldi dapaglifloosiini annuste 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg üks kord ööpäevas farmakodünaamikat. Mõlema annustamisrežiimi puhul olid tasakaalu seisundis renaalse glükoosi tagasiimendumise inhibeerimine ja 24 tunni jooksul uriiniga eritatava glükoosi kogus ühesugused.

#### Metformiin

Inimeste puhul on metformiinil sõltumata toimest veresuhkru sisaldusele lipiidide metabolismi soodustav toime. Seda on näidatud terapeutiliste annustega kontrollitud kliinilistes keskmise kestusega või pikaajalistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli taset, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Kliinilistes uuringutes oli metformiini kasutamine seotud stabiilse kehakaaluga või selle vähese langusega.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Dapaglifloosiini ja metformiini koosmanustamist uuriti 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kelle veresuhkru sisaldus oli ebapiisavalt kontrollitud ainult metformiiga või metformiini ja DPP-4 inhibiitori (sitagliptiini), sulfonüüluurea või insuliini kombinatsiooniga. Dapaglifloosiini ja metformiini raviga kaasnes kõigi annustega kliiniliselt ja statistiliselt oluline paranemine HbA1c ja tühja kõhu vereglükoosi taseme osas, võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga. Need kliiniliselt olulised glükeemilised toimed püsisid pikaajalisel, kuni 104-nädalase kestusega jätkuperioodil. HbA1c vähenemisi täheldati soo, vanuse, rassi, haiguse kestuse ja esialgse kehamassiindeksi (KMI) alarühmade lõikes. Lisaks täheldati dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi puhul 24. nädalal kliiniliselt ja statistiliselt olulisi paranemisi esialgse kehakaalu keskmistes muutustes, võrreldes kontrollrühmaga. Kehakaalu vähenemine püsis pikaajalisel, kuni 208-nädalase kestusega jätkuperioodil. Lisaks ilmnes, et dapaglifloosiini annustamine kaks korda ööpäevas lisaks metformiinile on 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel efektiivne ja ohutu. Lisaks viidi läbi kaks 12-nädalast kontrollrühmaga uuringut puudulikult kontrollitud 2. tüüpi diabeedi ja kõrgvererõhutõvega patsientidel.

#### Vere glükoosisisalduse kontroll

52-nädalase kestusega aktiivse kontrolliga mitte-halvemusuuringus (52- ja 104-nädalaste jätkuperioodidega) hinnati ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsientidel (HbA1c > 6,5% ja ≤ 10%) 10 mg dapaglifloosiini lisamist metformiiniravile, võrreldes sulfonüüluurea lisamisega (glipisiid) metformiiniravile. Tulemused näitasid sarnast keskmist HbA1c vähenemist algväärtusest 52. nädalani, võrreldes glipisiidiga, tõestades seega mittehalemust (tabel 2). 104. nädalal oli esialgse HbA1c väärtuse korrigeeritud keskmine muutus

dapaglifloosiini puhul  $-0,32\%$  ja glipisiidi puhul  $-0,14\%$ . 208. ravinädalal oli HbA1c kohandatud keskmine muutus algväärtusest  $-0,10\%$  dapaglifloosiinrühmas ja  $0,20\%$  glipisiidrühmas. 52., 104. ja 208. nädalal oli dapaglifloosiinravi rühmast oluliselt väiksem osa patsientidest kogenud vähemalt ühte hüpoplükeemia episoodi (vastavalt  $3,5\%$ ,  $4,3\%$  ja  $5,0\%$ ), võrreldes glipisiidravi rühmaga (vastavalt  $40,8\%$ ,  $47\%$  ja  $50,0\%$ ). 104. ja 208. ravinädalaks oli uuringusse jäänud vastavalt  $56,2\%$  ja  $39,7\%$  dapaglifloosiinrühma ja  $50,0\%$  ja  $34,6\%$  glipisiidrühma patsientidest.

Tabel 2. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga – aktiivse kontrolliga 52. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

Parameeter	Dapaglifloosiin + metformiin	Glipisiid + metformiin
N <sup>b</sup>	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> (95% CI)	0,00 <sup>d</sup> (-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> (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Viimane ülekantud tähelepanek (ingl k *Last observation carried forward*);

<sup>b</sup>Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on registreeritud algväärtus 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 kas ainult metformiinile või metformiini kombinatsioonile sitagliptiini, sulfonüüluurea või insuliiniga (koos või ilma täiendavate suukaudsete glükoositaset langetavate ravimiteta, sh metformiin) põhjustas statistiliselt olulisi keskmisi HbA1c taseme langusi 24. ravinädalal, võrreldes platseebo saanud isikutega ( $p < 0,0001$ ; tabelid 3, 4 ja 5). Dapaglifloosiin annuses 5 mg kaks korda ööpäevas tõi kaasa statistiliselt olulised HbA1c taseme langused 16. nädalal, võrreldes platseebo saanud isikutega ( $p < 0,0001$ ; tabel 3).

24. nädalal täheldatud HbA1c taseme langus püsis lisatud kombinatsioonravi uuringutes. 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). Metformiini ja sitagliptiini kombinatsioonravi 48. nädalal olid korrigeeritud keskmised muutused algväärtusest 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo puhul vastavalt  $-0,44\%$  ja  $0,15\%$ . 104. ravinädalal insuliiniga (koos või ilma täiendavate suukaudsete glükoositaset langetavate ravimiteta, sh metformiin) 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 isikutel, keda raviti 10 mg dapaglifloosiiniga, keskmiselt 76 RÜ/ööpäevas. 48. ja 104. nädalal oli keskmine tõus platseebo rühmas algväärtusest vastavalt 10,5 ja 18,3 RÜ/ööpäevas (keskmised annused vastavalt 84 ja 92 RÜ/päevas). 104. nädalaks oli uuringusse jäänud 72,4% 10 mg dapaglifloosiini rühma ja 54,8% platseebo rühma patsientidest.

Insuliini ja metformiini saavate patsientide eraldi analüüsist ilmnnes, et dapaglifloosiini, insuliini ja metformiini kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines HbA1c taseme langus, mis sarnanes uuringu üldpopulatsioonil täheldatule. 24. ravinädalal oli dapaglifloosiini, insuliini ja metformiini kombinatsiooniga ravitud patsientidel HbA1c taseme muutus algväärtusest  $-0,93\%$ .

Tabel 3. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga või metformiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga – platseebo-kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

	Kombinatsioonravi					
	Metformiin <sup>1</sup>		Metformiin <sup>1, b</sup>		Metformiin <sup>1</sup> + Sitagliptiin <sup>2</sup>	
	Dapaglifloosiin 10 mg QD	Platseebo QD	Dapaglifloosiin 5 mg BID	Platseebo BID	Dapaglifloosiin 10 mg QD	Platseebo QD
N <sup>c</sup>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Algväärtus (keskmine)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Muutus algväärtusest <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Erinevus platseebost <sup>d</sup> (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
<b>HbA1c &lt; 7% saavutanud isikud (%)</b>						
Algväärtusega korregeeritud	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Kehakaal (kg)</b>						
Algväärtus (keskmine)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Muutus algväärtusest <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Erinevus platseebost <sup>d</sup> (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Lühendid: QD: üks kord ööpäevas; BID: kaks korda ööpäevas

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

<sup>a</sup>LOCF: Viimane ülekantud tähelepanek (ingl k *Last observation carried forward*) (enne kiiretoimelise ravi saamist erakorralistel juhtudel)

<sup>b</sup>Platseebo-kontrolliga 16-nädalane uuring

<sup>c</sup>Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltpimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse topeltpimeda uuringuravimit

<sup>d</sup>Vähim algväärtusega korregeeritud ruutkeskmise

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

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

\*\*\* Kehakaalu protsentuaalset muutust analüüsiti peamise sekundaarse tulemusnäitajana (p < 0,0001); absoluutset kehakaalu muutust (kg) analüüsiti nominaalse p-väärtusega (p < 0,0001).

Tabel 4. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiini ja sulfonüüluureaga - platseebo-kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused

	Kombinatsioonravi	
	Sulfonüüluurea + metformiin <sup>1</sup>	
	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo
N <sup>a</sup>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Algväärtus (keskmine)	8,08	8,24
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>HbA1c &lt; 7% saavutanud isikud (%)</b>		
Algväärtusega korrigeeritud	31,8*	11,1
<b>Kehakaal (kg)</b>		
Algväärtus (keskmine)		
Muutus algväärtusest <sup>c</sup>	88,57	90,07
Erinevus platseebost <sup>c</sup> (95% CI)	-2,65 -2,07* (-2,79, -1,35)	-0,58

<sup>1</sup>Metformiin (toimeainet kohealt või prolungeeritud vabastavad tabletid)  $\geq 1500$  mg/ööpäevas pluss maksimaalne talutav annus, mis peab olema vähemalt pool sulfonüüluurea maksimumannusest vähemalt 8 nädalat enne uuringusse kaasamist

<sup>a</sup>Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kelle algväärtus ja vähemalt üks algväärtusele järgnev efektiivsuse mõõtmise tulemus on teada

<sup>b</sup>HbA1c analüüsimisel kasutatud LRM (ingl k *Longitudinal repeated measures analysis*) (longitudinaalne korduvmõõtmiste analüüs)

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

\* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + suukaudne(sed) glükoositaset langetav(ad) ravim(id)

Tabel 5. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi insuliiniga (üksikult või koos suukaudsete glükoositaset langetavate ravimitega) – platseebo-kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)

Parameeter	Dapaglifloosiin 10 mg + insuliin ± suukaudsed glükoositaset langetavad ravimid <sup>2</sup>	Platseebo + insuliin ± suukaudsed glükoositaset langetavad ravimid <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	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 (RÜ)<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 vähendamiseiga patsiente (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Viimane ülekantud tähelepanek (ingl k *Last observation carried forward*) (enne insuliini annuse suurendamist või samal kuupäeval)

<sup>b</sup>Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltpimedada perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringuravimit

<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 monoterapias; 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

Kui dapaglifloosiini lisati metformiini ainuravile (dapaglifloosiini 10 mg üks kord ööpäevas või 5 mg kaks korda ööpäevas) või metformiini ja sitagliptiini, sulfonüüluurea või insuliini kombinatsioonile, kaasnes 16. nädalal (5 mg 2 korda ööpäevas) või 24. nädalal statistiliselt oluline paastu-plasmaglükoosi taseme langus (-1,90...-1,20 mmol/l [-34,2...-21,7 mg/dl]), võrreldes platseeboga (-0,58...0,18 mmol/l [-10,4...3,3 mg/dl]). Seda toimet täheldati 1. ravinädalal ning see säilis uuringutes 104 nädala jooksul.

#### Einejärgne plasmaglükoos

Ravi sitagliptiinile ja metformiinile lisatud 10 mg dapaglifloosiiniga andis 24. nädalal tulemuseks vere glükoositaseme languse, mõõdetud 2 tundi pärast einet, mis püsis kuni 48. nädalani.

#### Kehakaal

Dapaglifloosiiniga, lisatuna metformiini ainuravile või metformiini ja sitagliptiini, sulfonüüluurea või insuliini (koos või ilma täiendava suukaudse glükoositaset langetava ravimiga, sh metformiin) kombinatsioonile, kaasnes 24. nädalaks statistiliselt oluline kehakaalu langus (p<0,0001, tabelid 3, 4 ja 5). Need toimed püsisid pikemaajalistes uuringutes. 48. nädalal oli erinevus metformiinile ja sitagliptiinile lisatud dapaglifloosiini ja

platseebo rühma vahel -2,07 kg. 102. nädalal oli erinevus metformiinile lisatud dapaglifloosiini ja platseebo rühma vahel -2,14 kg ning insuliinile lisatud dapaglifloosiini ja platseebo rühma vahel -2,88 kg.

Aktiivse kontrolliga mitte-halvemusuuringus metformiinile lisatud dapaglifloosiin andis glipisiidiga võrreldes statistiliselt olulise kehakaalulanguse -4,65 kg 52 nädalaga ( $p < 0,0001$ , tabel 2), 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 dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni paremust, võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga, arvestades pigem kehakaalu ja keha rasvumassi (mõõdetud DXA abil), kui rasvavaba kude ning vedelikukaotust. Magnetresonantstomograafia alamuuringus ilmnes 10 mg dapaglifloosiini ja metformiini kasutamisel vistseraalse rasvkoe vähenemine, võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga kasutamisega.

#### Vererõhk

13 platseebo-kontrolliga tehtud uuringu summeeritud analüüsis kaasnes 10 mg dapaglifloosiini 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 dapaglifloosiiniga või manustati neile platseebot. Mõlemas uuringus ilmnes, et 10 mg dapaglifloosiini andis 12. nädalal HbA1c väärtuste paranemise ja platseeboga 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 juhuni, milleks võis olla kardiovaskulaarne surm, insult, müokardiinfarkt (MI) või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu. Esmaseid episoodide esines 1,62% patsientaasta kohta dapaglifloosiinravi saavatel isikutel ja 2,06% patsientaasta kohta võrdlusravi saavatel isikutel. Dapaglifloosiini ja võrdluspreparaadi riski suhtarv (ingl k *hazard ratio*) oli 0,79 (95% usaldusvahemik [CI]: 0,58; 1,07), mis näitas, et dapaglifloosiinraviga ei kaasne 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kardiovaskulaarse riski suurenemist. Kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti ja insuldi riski suhtarv oli 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

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

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

#### Metformiin

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus leidis kinnitust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsientaasta kohta), võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta),  $p=0,0023$  ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsientaasta kohta),  $p=0,0034$ ;
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1 000 patsientaasta kohta ( $p=0,017$ );
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1 000 patsientaasta kohta, võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ( $p=0,011$ ) ning

- sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ( $p=0,021$ );
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1 000 patsientaasta kohta ( $p=0,01$ ).

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Xigduo kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed vastavate dapaglifloosiini ja metformiinvesinikkloriidi annustega, mida manustatakse koos, aga eraldi tablettidena.

5 mg dapaglifloosiini 2 korda ööpäevas ja 10 mg dapaglifloosiini 1 kord ööpäevas farmakokineetikat võrreldi tervetel isikutel. 5 mg dapaglifloosiini manustamisega 2 korda ööpäevas kaasnesid sarnased üldised tasakaalukontsentratsioonid ( $AUC_{ss}$ ) 24-tunni jooksul nagu 10 mg dapaglifloosiini manustamisega 1 kord ööpäevas. Ootuspäraselt kaasnesid 5 mg dapaglifloosiini manustamisega 2 korda ööpäevas madalamad maksimaalsed dapaglifloosiini plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) ja kõrgemad minimaalsed dapaglifloosiini plasmakontsentratsioonid ( $C_{min}$ ) kui 10 mg dapaglifloosiini manustamisega 1 kord ööpäevas.

### Koostoime toiduga

Võrreldes selle ravimi manustamist tervetele vabatahtlikele pärast kõrge rasvasisaldusega einet ja tühja kõhuga, kaasnesid mõlemas võrdlusrühmas nii dapaglifloosiini kui metformiini samasugused kontsentratsioonid. Pärast einet manustamine pikendas 1...2 tundi maksimaalse kontsentratsiooni saabumist ja vähendas dapaglifloosiini ja metformiini maksimaalset plasmakontsentratsiooni vastavalt 29% ja 17%. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

### Lapsed

Lastel ei ole farmakokineetikat uuritud.

Järgmised tähelepanekud kajastavad selle ravimi kummagi toimeaine farmakokineetilisi omadusi.

### Dapaglifloosiin

#### 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 geomeetriline keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_t$  vastavalt 158 ng/ml ja 628 ng h/ml. Dapaglifloosiini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 10 mg annuse manustamist on 78%.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

Dapaglifloosiini keskmiseks plasma lõplikuks 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 [ $^{14}C$ ]

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

Keskised dapaglifloosiini tasakaalukontsentratsioonid (20 mg dapaglifloosiini üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) olid 2. tüüpi suhkurtõve ja kerge, keskmise raskusega 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.

#### Sugu

Dapaglifloosiini keskmine  $AUC_{ss}$  oli naistel hinnanguliselt ligikaudu 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 väikese kehakaaluga patsientidel esineda mingil määral kõrgem kontsentratsioon ja suure kehakaaluga patsientidel mingil määral madalam kontsentratsioon. Siiski kontsentratsioonide erinevusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

#### Lapsed

Lastel ei ole farmakokineetikat uuritud.

### Metformiin

#### Imendumine

Metformiini suukaudse manustamise järgselt saabub  $t_{max}$  2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg või 850 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 4  $\mu\text{g/ml}$ , isegi maksimaalsete annuste puhul.

### Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmine  $V_d$  on 63...276 l.

### Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

### Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on  $>400$  ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 t.

### Patsientide erirühmad

#### Neerukahjustus

Vähenenud neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirensi mõõtmise põhjal) patsientidel on metformiini plasma ja vere poolväärtusaeg pikenenud ja renaalne kliirens vähenenud proportsionaalselt kreatiniini kliirensi vähenemisega, mille tulemusel on metformiini plasmataase tõusnud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Dapaglifloosiini ja metformiini koosmanustamine

Traditsioonilistel korduvannuse toksilisuse uuringutel põhinevad mittekliinilised andmed ei näita erilist ohtu inimesele.

Järgnevad teadaanded kajastavad Xigduo kummagi toimeaine prekliinilisi ohutusandmeid.

### Dapaglifloosiin

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

### Reproduktiooni- 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.

#### Metformiin

Metformiini farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Hüdroksüpropüütselluloos (E463)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))  
Magneesiumstearaat (E470b)  
Naatriumtärklisglükolaat A tüüpi

#### Polümeerikate:

Polüvinüülalkohol (E1203)  
Makrogool 3350 (E1520(iii))  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)  
Raudoksiid kollane (E172)  
Raudoksiid punane (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

PVC/PCTFE/Alu blisterpakend.

Pakendi suurused: 14, 28, 56 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blisterpakendites.

60x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blisterpakendites. Multipakendis on 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blisterpakendites.

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)

### Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tabletti

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletti

EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletti

EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabletti

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletti (multipakend)

### Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tabletti

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletti

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletti

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabletti

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletti (multipakend)

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

16. jaanuar 2014

## 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 VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksamaa

Bristol Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
Anagni, 03012  
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 Ravimiameti 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 – SINISE KASTIGA**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropraandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

#### **3. ABIAINED**

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
60x1 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/1/13/900/001  
EU/1/13/900/002  
EU/1/13/900/003  
EU/1/13/900/004  
EU/1/13/900/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/850 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**

**VÄLINE KARP – MULTIPAKENDI OSA - SINISE KASTIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropraandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend: 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/900/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/850 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VAHEPEALSEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**SISEMINE KARP – MULTIPAKENDI OSA – ILMA SINISE KASTITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropraandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

98 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi osa, eraldi ei saa müüa.

**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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/900/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/850 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 – SINISE KASTIGA

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropraandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
60x1 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/900/007  
EU/1/13/900/008  
EU/1/13/900/009  
EU/1/13/900/010  
EU/1/13/900/011

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/1000 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****VÄLINE KARP – MULTIPAKENDI OSA - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropraandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend: 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) 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/1/13/900/012

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**SISEMINE KARP – MULTIPAKENDI OSA – ILMA SINISE KASTITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab dapaglifloosinpropanandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

98 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi osa, eraldi ei saa müüa.

**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 TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/900/012

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/1000 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  
BLISTERPAKENDID (PERFOREERITUD)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/850 mg tabletid  
dapaglifloosin/metformiin HCl

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/850 mg tabletid  
dapaglifloosin/metformiin HCl

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

10 tabletiga blisterpakend: {päikese/kuu sümbol}

14 tabletiga blisterpakend: esmaspäev, teisipäev, kolmapäev, neljapäev, reede, laupäev, pühapäev  
{päikese/kuu sümbol}

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/1000 mg tabletid  
dapaglifloosin/metformiin HCl

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xigduo, 5 mg/1000 mg tabletid  
dapaglifloosin/metformiin HCl

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

10 tabletiga blisterpakend: {päikese/kuu sümbol}

14 tabletiga blisterpakend: esmaspäev, teisipäev, kolmapäev, neljapäev, reede, laupäev, pühapäev  
{päikese/kuu sümbol}

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Xigduo 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xigduo 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid dapaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

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

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

See ravim sisaldab kahte erinevat toimeainet, mille nimetused on dapaglifloosin ja metformiin. Need mõlemad kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks veresuhkru taset langetavateks ravimiteks.

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanud (vähemalt 18-aastastel) patsientidel sellise suhkurtõve tüübi puhul, mida nimetatakse “2. tüüpi suhkurtõveks” ja mis algab tavaliselt vanemas eas. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis tähendab see, et teie kõhunääre ei tooda piisavalt insuliini või teie keha ei suuda toodetavat insuliini õigel viisil kasutada. See põhjustab kõrget suhkrutaset (glükoosi) teie veres. Dapaglifloosiini toime põhineb sellel, et see eemaldab kogunenud liigse suhkru uriini kaudu ja alandab suhkruisaldust veres. Metformiin vähendab maksas glükoosi tootmist.

- Need on ravimid, mida võetakse suhkurtõve puhul suu kaudu.
- Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis dieedi ja füüsilise treeninguga.
- Seda ravimit kasutatakse juhul, kui teie suhkurtõbi ei allu ravile teiste suhkurtõve ravimite, dieedi ega füüsilise treeninguga.
- Arst võib soovitada teil võtta seda ravimit ainuravimina või koos teiste suhkurtõve vastaste ravimitega. See võib olla mõni teine suu kaudu võetav ravim ja/või insuliin, mida manustatakse süstetena.
- Arst võib soovitada teil dapaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmiselt sellele ravimile üle minna. Kui te võtate juba seda ravimit, siis üleannustamise vältimiseks ärge võtke dapaglifloosiini ja metformiini tablette.

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

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

##### Ärge võtke Xigduot:

- kui olete dapaglifloosiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi esinenud diabeetiline kooma;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on raske infektsioon;
- kui teie organism on kaotanud palju vett (dehüdratsioon) näiteks pikaajalise või raske kõhulahtisuse tõttu või kui te olete korduvalt oksendanud;
- kui teil on hiljuti olnud südameatakk või kui teil esineb südamepuudulikkus või rasked vereringe häired või õhupuudus;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te joote suures koguses alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt) (vt lõiku „Xigduo kasutamine koos alkoholiga“).

Ärge kasutage seda ravimit, kui midagi ülaltoodust käib teie kohta.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

### **Laktatsidoosi risk**

Xigduo võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

### **Katkestage Xigduo võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni**

(märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

### **Katkestage Xigduo võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.**

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Enne selle ravimi 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 haiglagaga. 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 analüüsides. Diabeetilise ketoatsidoosi risk võib tõusta pikema paastumisel, alkoholi liigkasutamisel, veetustumisel, insuliini

annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu;

- kui teil esineb häireid neerude töös. Teie arst kontrollib teie neerufunktsiooni;
- kui teie vereglükoosi sisaldus 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 alustamist selle ravimiga teatage oma arstile, kui teil esineb mõni nendest sümptomitest;
- kui te võtate ravimeid vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed) ning kui teil on esinenud liigmadalat vererõhku (hüpotensioon). Rohkem teavet on esitatud allpool lõigus „Muud ravimid ja Xigduo“;
- kui teil on varasemalt olnud raske südamehaigus või kui teil on olnud insult;
- kui teil tekivad sageli kuseteede infektsioonid. See ravim võib põhjustada kuseteede infektsioone ja arst võib vajalikuks pidada teie hoolikamat jälgimist. Kui teil areneb raske infektsioon, võib arst teie ravi ajutiselt muuta;
- kui te olete 75-aastane või vanem, siis te ei tohi alustada ravi selle ravimiga. Teil võib oma vanuse tõttu tekkida rohkem kõrvaltoimeid;
- kui te kasutate teist suhkurtõve ravimit, mis sisaldab pioglitasooni, siis te ei tohi alustada ravi selle ravimiga;
- kui teie veres on tõusnud punaste vererakkude hulk, seda on näha analüüsis;

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Xigduo võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Xigduoga.

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 selle ravimi võtmist oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

### **Neerufunktsioon**

Ravi ajal Xigduoga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või kui teie neerufunktsioon halveneb.

### **Suhkur uriinis**

Selle ravimi toimemehhanismi tõttu sisaldab teie uriinianalüüs suhkrut.

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Xigduo**

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Xigduo võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Xigduoga.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüsi või kohandada Xigduo annust. Eriti oluline on rääkida:

- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikume). Teie arst võib käskida teil katkestada ravi selle ravimiga. 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 ravim nimega sulfonüüluurea. Arst võib pidada vajalikuks nende ravimite annuse vähendamist, et vältida teie veresuhkru taseme liiga madalale langemist (hüpoglükeemia);
- kui te kasutate tsimetidiini, ravimit, mida kasutatakse mao häirete puhul;
- kui te kasutate bronhilõõgasteid ( $\beta$ -2 agoniste), millega ravitakse astmat;
- kui te kasutate kortikosteroide, millega ravitakse põletikke selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletiku puhul;

- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid).

### **Xigduo alkoholiga**

Vältige liigset alkoholi tarbimist Xigduo võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Rasestumise korral peate lõpetama selle ravimi kasutamise, kuna seda ei soovitata raseduse teisel ja kolmandal trimestril (viimasel kuuel kuul) kasutada. Küsige oma arstilt, mis on parim viis veresuhkru reguleerimiseks raseduse ajal.

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta või mõjutab tühisel määral autojuhtimise ning masinate käsitlemise võimet. Kasutades seda ravimit koos teiste ravimitega, mis langetavad veresuhkru taset teie veres, nagu insuliin või sulfonüüluurea, võib veresuhkru tase langeda liiga madalale (hüpoglükeemia), tekkida nõrkus, pearinglus, ülemäärane higistamine, südamepekslemine, nägemishäired või keskendumishäired, ning mõju autojuhtimise ning masinate kasutamise võimele. Ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid, kui te hakkate tundma neid sümptomeid.

## **3. Kuidas Xigduot võtta**

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

### **Kui palju ravimit võtta**

- Selle ravimi annus, mida võtma hakkate, võib varieeruda, oleneb teie seisundist ja sellest, kui suurtes annustes hetkel võtate metformiini ja/või dapaglifloosiini ja metformiini eraldi tablette. Teie arst ütleb teile täpselt, missuguses annuses seda ravimit võtta.
- Soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas.

### **Selle ravimi võtmine**

- Neelake tablett tervelt alla koos poole klaasitäie veega.
- Võtke tablett söögi ajal – see vähendab maos tekkivate kõrvaltoimete riski.
- Võtke tabletti kaks korda päevas – üks tablett hommikul (hommikusöögiga) ja teine tablett õhtul (õhtusöögiga).

Arst võib teile seda ravimit määrata koos teiste veresuhkru hulka langetavate ravimitega. See võib olla/Need võivad olla suukaudselt võetav(ad) ravim(id) või insuliin, mida manustatakse süstena. Pidage meeles teis(t)e ravimi(te) võtmist, mille arst on teile määranud. See aitab saavutada parimaid tulemusi teie tervisele.

### **Dieet ja füüsiline koormus**

Oma suhkurtõve reguleerimiseks peate siiski pidama dieeti ja tegelema füüsilise treeninguga, 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 selle ravimi ajal.

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

Kui te olete võtnud Xigduo tablette rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida laktatsidoos. Laktatsidoosi sümptomiteks on iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, lihaskrambid, tugev väsimus või kiirenenud hingamine. Kui teil ilmneb mõni nendest sümptomitest, võite te vajada koheselt haiglaravi, kuna laktatsidoos

võib lõppeda surmaga. Lõpetage kohe selle ravimi kasutamine ja rääkige sellest otsekohe arstile või minge lähimasse haiglasse (vt lõik 4). Võtke kaasa ravimi pakend.

#### **Kui te unustate Xigduot võtta**

Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Xigduo võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, enne kui olete sellest arstiga rääkinud. Ilma selle ravimita võib teie veresuhkru tase 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.

**Kui te märkate endal mõnda järgmistest tõsistest või potentsiaalselt tõsistest kõrvaltoimetest, siis lõpetage Xigduo kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole:**

- **Laktatsidoos**, esineb väga harva (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)  
Xigduo võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Xigduo võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

- **Dehüdratsioon: liigne vedelikukadu organismist**, mida täheldatakse aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Dehüdratsiooni sümptomid on järgnevad:

- tugev kuivus- või kleepuv tunne suus, tugev janu
- tugev unisus või väsimus
- vähenenud või puuduv urineerimine
- südame löögisageduse kiirenemine.

- **Kuseteede infektsioon**, mida täheldatakse sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).

Kuseteede raske infektsiooni sümptomid on järgnevad:

- palavik ja/või külmavärinad
- kõrvetustunne urineerimisel
- valu küljes või seljas.

Kui näete uriinis verd, ehkki seda ei esine sageli, 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 Xigduoga.

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

- **Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)**, mida täheldatakse väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) - kui võtate seda ravimit koos sulfonüüluureaga või teiste veresuhkru taset langetavate ravimitega, nagu insuliin.

Madala veresuhkru taseme sümptomid on järgmised:

- vappumine, higistamine, tugev ärevus, kiire südametöö
- näljatunne, 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:**

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

- iiveldus, oksendamine;
- kõhulahtisus või kõhuvalu;
- isutus.

#### **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);
- maitsehäired;
- pearinglus.

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

- janu;
- kõhukinnisus;
- ebamugav tunne urineerimisel;
- öine ärkamine urineerimisvajaduse tõttu;
- suukuivus;
- kehakaalu langus;
- muutused laboratoorses veretestides (kreatiniin või urea);
- neerufunktsiooni langus.

#### **Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)**

- B12-vitamiini taseme langus veres;
- Maksa ensüümide normist kõrvalekalded vereanalüüsis, maksapõletik (hepatiit);
- naha punetus (erüteem), sügelus või sügelemisega kulgev lööve.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Xigduot 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 Xigduo sisaldab

- Toimeained on dapaglifloosin ja metformiinvesinikkloriid (metformiin HCl). Üks Xigduo 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab dapaglifloosinproopaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Üks Xigduo 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab dapaglifloosinproopaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on:
  - tableti sisu: hüdroksüpropüültselluloos (E463), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), magneesiumstearaat (E470b), naatriumtärklisglükolaat.
  - polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1520(iii)), talk (E553b), titaandioksiid (E171), raudoksiidid (E172).

### Kuidas Xigduo välja näeb ja pakendi sisu

- Xigduo 5 mg/850 mg on 9,5 x 20 mm läbimõõduga ovaalsed, pruunid, õhukese polümeerikattega tabletid. Nende ühele küljele on graveeritud "5/850" ja teisele küljele "1067".
- Xigduo 5 mg/1000 mg 10,5 x 21,5 mm läbimõõduga ovaalsed, kollased, õhukese polümeerikattega tabletid. Nende ühele küljele on graveeritud "5/1000" ja teisele küljele "1069".

Xigduo 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Xigduo 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/PCTFE/Alu blistrites. Pakendi suurused on: 14, 28, 56 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blistrites; 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeritud üksikannuselistes blistrites; multipakend, milles paikneb 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata 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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

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

#### **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 müügiload 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. Teatises 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 arvamusel, 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 ilmnenu 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 järeldas 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 pimedemenetluse katkestamist annab rohkem teavet SGLT2 inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta, eeskätt alajäsemete amputatsioonide riski korral.

## **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused**

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust A lisa 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 mellitidiabeediga 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 arvamusel, 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 järeldas 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 arvamisel, et alajäsemete amputatsiooni risk tuleb lisada kõikide A lisa loetletud ravimite ravimiteabesse hoiatusega, et juhtida tervishoiutöötajate ja patsientide tähelepanu korrapärase ennetava jalaheolduse 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 kasutamise ja 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 lisa 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 lisa loetletud ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisa.

### **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 soovitas inimravimite komitee muuta ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy müügilubade tingimusi.