

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ebymect, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Ebymect, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ebymect, 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".

Ebymect, 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

Ebymect on näidustatud täiskasvanutele 2. tüüpi suhkurtõve raviks lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- patsientidel, kelle ravivastus metformiini monoterapia maksimaalse talutava annusega ei ole piisav;
- kombinatsioonis teiste diabeedi ravis kasutatavate ravimitega patsientidel, kelle ravivastus metformiini ja nende ravimitega ei ole piisav;
- patsientidel, kes juba kasutavad dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

Uuringutulemused teiste ravimite kombinatsioonide, glükeemilise kontrolli toime, kardiovaskulaarsete sündmuste ja uuritud patsientide populatsioonide osas on esitatud lõikudes 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] ≥ 90 ml/min)

Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Üks tablett sisaldab dapaglifloosiini ja metformiini fikseeritud annuses (vt lõik 2).

Patsiendid, kelle ravivastus metformiini monoterapiaga või metformiini kombinatsiooniga teiste diabeedi ravis kasutatavate ravimitega ei ole piisav

Patsiendid, kelle ravivastus ei ole piisav kasutades ainult metformiini või selle kombineerimist teiste diabeedi ravis kasutatavate ravimitega, peavad manustama Ebymecti ööpäevases koguanuses, mis võrdub 10 mg dapaglifloosiiniga pluss metformiini ainuravimina kasutatud annus või sellele lähim terapeutiliselt sobiv annus. Ebymecti kasutamisel kombinatsioonis insuliini või insuliini sekretoogiga 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 Ebymectile, peavad saama samasuguse dapaglifloosiini ja metformiini ööpäevase annuse, nagu nad on juba võtnud, või lähima terapeutiliselt sobiva metformiini annuse.

Võtmata jäänud annus

Kui annus on jäänud võtmata, siis tuleb see manustada niipea, kui see patsiendile meenub.

Kahekordset annust ei tohi siiski korraga võtta. Kui regulaarse annuse manustamise aeg on ligidal, siis tuleb vahele jäänud annus võtmata jätta.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata GFR ja edaspidi teha seda vähemalt üks kord aastas. Suurenenud neerukahjustuse progresseerumise riskiga patsientidel ja samuti eakatel tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatavalt jagada 2...3 annuseks ööpäevas.

Patsientidel, kellel on GFR < 60 ml/min, tuleb enne metformiiniga ravi alustamist hinnata laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4) suurendavaid tegureid.

Kui puudub Ebymecti sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

Tabel 1. Annus neerukahjustusega patsientidel

GFR ml/min	Metformiin	Dapaglifloosin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Neerufunktsiooni halvenemise korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg. Dapaglifloosiini vere glükoosisaldust vähendav toime on vähenenud.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg.

		Piiratud kogemuse tõttu ei ole soovitatav alustada ravi dapaglifloosiiniga patsientidel, kelle GFR on < 25 ml/min. Dapaglifloosiini vere glükoosisaldust vähendav toime tõenäoliselt puudub.
--	--	--

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).

Lapsed

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ebymect on vastunäidustatud patsientidele, kel esineb:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- diabeetiline ketoatsidoos (vt lõik 4.4);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2, 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

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda 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.

Metformiiniga ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained [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 tekkekahtluse 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 anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Neerufunktsioon

Dapaglifloosiini vere glükoosisaldust vähendav toime sõltub neerufunktsioonist; see on vähenenud patsientidel, kelle GFR on < 45 ml/min, ning toime tõenäoliselt puudub raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

Metformiin eritub neerude kaudu ning keskmise raskusega ja raske neerupuudulikkus suurendab laktatsidoosi riski (vt „Laktatsidoos“, lõik 4.4). Neerufunktsiooni jälgimist soovitatakse enne ravi alustamist ning ravi ajal regulaarselt (vt lõik 4.2). 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 veremahu vähenemise ja/või hüpotensiooni riskiga patsientidel

Toimemehhanismi tõttu suurendab dapaglifloosin diureesi, mis võib põhjustada vererõhu mõõdukalt langust, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). See toime võib enam väljenduda väga kõrge veresuhkruisaldusega patsientidel.

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

Seisundi korral, mis võib põhjustada ringleva veremahu (nagu seedetrakti haigus) vähenemist, on soovitatav veremahu seisundit (nt füüsiline läbivaatus, vererõhumõõtmised, laboritestid, sh hematokrit ja elektrolüüdid) 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

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

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

DKA kahtlusel või diagnoosimisel tuleb ravi dapaglifloosiiniga viivitamatult katkestada.

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

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

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

SGLT-2 inhibiitoriga ravi taaslustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT-2 inhibiitoriga ravi 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 Ebymect ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud, seetõttu ei tohi Ebymecti 1. tüüpi diabeediga patsientidel kasutada. 1. tüüpi diabeedi uuringute alusel esineb DKA sageli.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

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

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

Kuseteede infektsioonid

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

Eakad (≥ 65 -aastased)

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

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 soovitused neerufunktsiooni osas, mis kõikidele patsientidele (vt lõik 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Südamepuudulikkus

Dapagliflosiini kasutamise kohta New Yorgi südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) IV klassi patsientidel on andmeid piiratud hulgal.

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.

Uriini laboratoorne hindamine

Toimemehhanismi tõttu on seda kasutavatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiini 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 taas alustamist 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.

B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus

Metformiini toime võib väheneda B₁₂-vitamiini sisaldus seerumis. Madala B₁₂-vitamiini sisalduse risk suureneb metformiini annuse suurenedes, ravi kestuse pikenedes ja/või patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt B₁₂-vitamiini vaegust põhjustavad riskitegurid. B₁₂-vitamiini vaeguse kahtluse korral (nagu aneemia või neuropaatia) tuleb jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust seerumis. B₁₂-vitamiini vaeguse riskiteguritega patsientidel võib olla vajalik perioodiline B₁₂-vitamiini sisalduse jälgimine. Ravi metformiiniga tuleb jätkata senikaua, kui see on talutav ja ei ole vastunäidustatud, ning B₁₂-vitamiini vaeguse korral tuleb vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele rakendada sobivat korrigeerivat ravi.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Ebymeectiga 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 hüpotülkeemiat. Seetõttu võib vajalikuks osutuda dapaglifloosiiniga kombineerimisel kasutada insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust, et vähendada hüpotülkeemia riski (vt lõik 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

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

In vitro uuringutes dapaglifloosiin ei inhibeerinud tsütokroom P450 (CYP) 1A2, 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, bumetaniid, valsartaan ega simvastatiin.

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

Dapaglifloosiini koosmanustamise järgselt 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

Dapaglifloosiin võib suurendada liitiumi eritumist neerude kaudu ja vähendada vere liitiumisisaldust. Pärast dapaglifloosiiniga ravi alustamist tuleb liitiumi kontsentratsiooni seerumis sagedamini jälgida. Palun suunake patsient liitiumit välja kirjutava arsti juurde, et jälgida liitiumi kontsentratsiooni seerumis.

Tervete inimestega läbiviidud koostoimeuuringutes, milles kasutati peamiselt ühekordset annust, ei muutnud dapaglifloosiin pioglitasoni, sitagliptiini, glimepiriidi, hüdroklorotiasiidi, bumetaniidi, valsartaani, digoksiini (P-gp substraat) ega varfariini (S-varfariini, CYP2C9 substraadi) farmakokineetikat ega varfariini antikoagulaatiivseid toimeid, mõõdetuna INR järgi. Ühekordse dapaglifloosiini 20 mg annuse ja simvastatiini (CYP3A4 substraat) kombinatsiooni manustamisest tulenes simvastatiini AUC 19%-line suurenemine ja simvastatiinhappe AUC 31%-line suurenemine. Simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

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

Vere glükoosisisalduse kontrolli hindamine 1,5-AG testiga ei ole soovitatav, sest SGLT-2 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel on 1,5-AG mõõtmistulemused mitteusaldusväärsed. Vere glükoosisisalduse kontrolli hindamiseks on soovitatav 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 toimet suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarse sekretsiooni teel elimineeruvaid katsooneid 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

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastainest indutseeritud nefropaatiani, mis viib metformiini akumulatsioonini ja laktatsidoosi riskini. Röntgenuuritingutega 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 hüpoglükeemiat. Seetõttu tuleb metformiiniga kombineerimisel kasutada hüpoglükeemia riski langetamiseks insuliini ja insuliini sekretagoogi väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ebymeeti või dapaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Dapaglifloosiiniga ravitud rottidega läbiviidud uuringud on näidanud toksilisust arenevale neerule perioodil, mis vastab inimraseduse teisele ja kolmandale trimestril (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 dapaglifloosiin (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

Ebymect ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste veresuhkru taset langetavate ravimitega, mis põhjustavad hüpoglükeemiat, tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia riski eest ja pearingluse eest, mis on dapaglifloosiiniga täheldatud kõrvaltoime (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

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

Dapaglifloosiin koos metformiiniga

Ohutusandmete kokkuvõte

Viie platseebokontrolliga metformiinile lisatud dapaglifloosiini uuringu analüüsis olid ohutustulemused samasugused nagu kolmeteistkümne platseebokontrolliga dapaglifloosiini uuringu eelnevalt määratletud summeeritud analüüsis (vt allpool Dapaglifloosiin, *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.

Dapaglifloosiin

Ohutusandmete kokkuvõte

2. tüüpi suhkurtõve kliinilistes uuringutes on dapaglifloosiiniga ravitud rohkem kui 15 000 patsienti.

Ohutuse ja taluvuse esmased hindamised viidi läbi lühiajalise (kuni 24 nädalat)¹³ platseebokontrolliga uuringu summeeritud analüüsi alusel, milles 2360 isikut said ravi dapaglifloosiiniga annuses 10 mg ning 2295 isikut platseeboga.

Dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega uuringus (DECLARE uuring, vt lõik 5.1) said 8574 patsienti ravi dapaglifloosiiniga annuses 10 mg ja 8569 patsienti platseeboga. Mediaanne kokkupuuteaeg oli 48 kuud. Kokku oli dapaglifloosiini kokkupuuteaeg 30 623 patsiendiaastat.

Kõige sagedasema kõrvaltoimena teatati kõikides kliinilistes uuringutes genitaalinfektsioonidest.

Kõrvaltoimete tabel

Platseebokontrolliga 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 ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid ^{*,b,c} Kuseteede infektsioon ^{*,b,d}	Seeninfektsioon ^{**}		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) ^{b,j}
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpo-glükeemia (kasutades koos SU või insuliiniga) ^b	B ₁₂ -vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus ^{a,j}	Vere mahu vähenemine ^{b,e} Janu ^{**}	Diabeetiline ketoatsidoos ^{b,j,k}	Laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Maitsehäired ^a Pearinglus			
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti sümptomid ^{a,h}		Kõhukinnisus ^{**} Suukuivus ^{**}		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					Maksa-funktsiooni häired ^a Hepatiit ^a
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Lööve ^l			Urtikaaria ^a Erüteem ^a Sügelus ^a
<i>Lihaskoe kahjustused</i>		Seljavalu [*]			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Düsuuria Polüuuria ^{*,f}	Noktuuria ^{**}		Tubulointerstitiaalne nefriit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Vulvovaginaalne sügelus ^{**} Genitaalide sügelus ^{**}		
<i>Uuringud</i>		Suurenenud hematokrit ^g Vähenenud kreatiniini renaalne kliirens esialgse ravi kestel ^b Düslipideemia ⁱ	Kreatiniini sisalduse suurenemine veres esialgse ravi kestel ^{**,b} Uurea sisalduse suurenemine veres ^{**} Kehakaalu langus ^{**}		

^a Metformiini kõrvaltoime ja esinemissageduse kategooriad põhinevad Euroopa Liidus kättesaadaval metformiini omaduste kokkuvõttel.

^b Täiendavaks informatsiooniks vt vastavat alalõiku allpool.

^c Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid hõlmavad järgnevat eelnevalt määratletud eelistatavaid termineid: vulvovaginaalne seeninfektsioon, vaginaalne seeninfektsioon, balaniit, genitaal seeninfektsioon, vulvovaginal kandidiaas, vulvovaginiit, *Candida* põhjustatud balaniit, genitaalkandidiaas, genitaalinfektsioon, meeste genitaalinfektsioon, peeniseinfektsioon, vulviit, bakteriaalne vaginiit, vulvaarabstsess.

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

^e Vere mahu vähenemine hõlmab nt eelnevalt määratletud termineid: dehüdratsioon, hüpovoleemia, hüpotensioon.

^f Polüuuria hõlmab eelistatavaid termineid: pollakisuuria, polüuuria, uriini hulga suurenemine.

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

^h Seedetrakti sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ning taanduvad enamasti spontaanselt.

ⁱ 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%.

^j Vt lõik 4.4.

^k Täheeldati 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega (DECLARE) uuringus. Sagedus põhineb aastasel määral.

^l Kõrvaltoime tuvastati dapaglifloosiini kasutamisel turustamisjärgse järelevalve raames. Lööve hõlmab järgneva eelistatavaid termineid, loetletud esinemissageduse järjekorras kliinilistes uuringutes: lööve, generaliseerunud lööve, sügelev lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, pustulaarne lööve, vesikulaarne lööve ja erütematoosne lööve. Toimeaine- ja platseebokontrolliga uuringutes (dapaglifloosiinirühmas n=5936, kõigi kontrollide n=3403) oli lööbe esinemissagedus dapaglifloosiini- ja kontrollrühmas sarnane, mõlemas 1,4%.

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

** Täheeldati 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

Hüpoglükeemia

Dapaglifloosiinile lisatud metformiini kombinatsioonravi uuringutes täheldati kergeid hüpoglükeemia episoodide 10 mg dapaglifloosiini ja metformiiniga ravitud rühmas sarnase sagedusega (6,9%) nagu platseebo ja metformiini rühmas (5,5%). Hüpoglükeemia raskemaid juhte ei täheldatud.

Dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi mittesaanud patsientide osas täheldati sarnaseid tulemusi.

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

Dapaglifloosiin

Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldati vulvovaginiiti, balaniiti ja nendega seotud genitaalinfektsioone 10 mg dapaglifloosiini saanud patsientidest 5,5%-l ja platseebot saanud patsientidest 0,6%-l. Enamik infektsioone olid kerge kuni mõõduka raskusega, isikud paranesid standardravi esialgse kuuriga ning harva oli tulemuseks dapaglifloosiiniga ravi katkestamine. Infektsioone täheldati sagedamini naistel (8,4% ja 1,2% vastavalt dapaglifloosiini ja platseeborühmas); eelneva anamneesiga isikutel oli suurem tõenäosus infektsiooni kordumiseks.

DECLARE uuringus oli tõsiste genitaalinfektsioonide hulk väike ja hästi tasakaalustatud: kaks patsienti nii dapaglifloosiini kui ka platseeborühmas.

Dapaglifloosiini kasutamisel on teatatud fimoosi / omandatud fimoosi juhtudest koos suguelundite samaaegsete infektsioonidega ning mõnel juhul oli vaja ümberlõikamist.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid (kaasa arvatud dapaglifloosiini) kasutanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud Fournier' gangreenist (vt lõik 4.4).

DECLARE uuringus, mediaanse kokkupuuteajaga 48 kuud, osalesid 17 160 2. tüüpi diabeediga patsienti; kuuel neist esines Fournier' gangreen: üks neist dapaglifloosiini grupis ja viis platseebogrupis.

Hüpaglükeemia

Hüpaglükeemia esinemissagedus olenes igas uuringus kasutatud foonravi tüübist.

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

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

DECLARE uuringus ei täheldatud dapaglifloosiini kasutamisel tõsise hüperglükeemia riski suurenemist võrreldes platseeboga. Tõsisest hüperglükeemiast teatati 58-l (0,7%) dapaglifloosiiniga ja 83-l (1,0%) platseeboga ravitud patsiendil.

Veremahu vähenemine

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldati ringleva veremahu vähenemisega seotud reaktsioone (sh dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni teated) 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).

DECLARE uuringus oli veremahu vähenemise viidetega patsientide arv ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud: 213 (2,5%) ja 207 (2,4%) vastavalt dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 81-l (0,9%) ja 70-l (0,8%) patsiendil vastavalt dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. Sündmused olid rühmade vahel vanuse alarühmade, diureetikumide kasutuse, vererõhu ja AKE-i/ARB kasutuse poolest üldiselt tasakaalustatud. Patsientidel, kelle eGFRi algväärtus oli < 60 ml/min/1,73 m², esines 19 veremahu vähenemisele viitavat tõsise kõrvaltoime juhtu dapaglifloosiini rühmas ja 13 platseebo rühmas.

Diabeetiline ketoatsidoos

DECLARE uuringus keskmise kokkupuuteajaga 48 kuud teatati DKA sündmustest 27 patsiendil 10 mg dapaglifloosiini ja 12 patsiendil platseeborühmas. Sündmuste toimumine jaotus uuringuperioodil ühtlaselt. 27-st dapaglifloosiini rühma DKA juhust 22 olid seotud samaaegse insuliinraviga sündmuse toimumise ajal. DKA teket soodustavad tegurid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide populatsioonis olid ootuspärased (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldati kuseteede infektsioone sagedamini dapaglifloosiiniga ravi saanud patsientidel kui platseeborühmal (vastavalt 4,7% ja 3,5%; vt lõik 4.4). Enamus infektsioone olid kerged või keskmise raskusega, isikud paranesid standardravi esialgse kuuriga ning harva oli tulemuseks dapaglifloosiiniga ravi katkestamine. Infektsioone täheldati sagedamini naistel; eelneva anamneesiga isikutel oli suurem tõenäosus haigestuda korduvinfektsiooni.

DECLARE uuringus teatati tõsistest kuseteede infektsioonidest harvemini 10 mg dapaglifloosiini rühmas võrreldes platseeborühmaga, vastavalt 79 (0,9%) ja 109 (1,3%) sündmust.

Kreatiniinisalduse suurenemine veres

Kreatiniinisalduse suurenemisega veres seotud kõrvaltoimed koondati ühte rühma (nt vähenenud kreatiini renaalne kliirens, neerukahjustus, kreatiniinisalduse suurenemine veres ja glomerulaarfiltratsiooni taseme langus). Selle rühma reaktsioonidest teatati 3,2%-l ja 1,8%-l patsientidest, kes said vastavalt 10 mg dapaglifloosiini ja platseebot. Normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidel (eGFR baasväärtus ≥ 60 ml/min/1,73 m²) teatati selle rühma reaktsioonidest 1,3%-l ja 0,8%-l patsientidest, kes said vastavalt 10 mg dapaglifloosiini ja platseebot. Need reaktsioonid esinesid sagedamini patsientidel, kellel eGFR baasväärtus oli ≥ 30 ja < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % 10 mg dapaglifloosiini rühmas võrreldes 9,3% kontrollrühmas).

Neerudega seotud kõrvaltoimete edasisel hindamisel ilmnas, et enamusel ilmnasid seerumi kreatiniinisalduse muutused ≤ 44 mikromooli/l ($\leq 0,5$ mg/dl) baasväärtusest. Kreatiniinisalduse suurenemine möödus tavaliselt edasise ravi käigus või kadus pärast ravi katkestamist.

DECLARE uuringus, mis hõlmas eakaid ja neerukahjustusega patsiente (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), vähenes eGFR aja jooksul mõlemas ravirühmas. Esimese aasta täitumisel oli dapaglifloosiini rühmas keskmine eGFR pisut väiksem ja nelja aasta täitumisel pisut suurem kui platseebo rühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Dapaglifloosiin

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

Üleannustamise korral tuleb alustada asjakohast toetusravi, mis oleneb patsiendi kliinilisest seisundist.

Metformiin

Metformiini annuste puhul kuni 85 g ei ole hüpoglükeemiat täheldatud, kuigi laktatsidoosi on nendes tingimustes esinenud. Metformiini suur üleannustamine või metformiiniga kaasnevad riskid võivad viia laktatsidoosi tekkele, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi (vt lõik 4.4). Laktaadi ja metformiini eemaldamise efektiivseim meetod on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD15

Toimemehhanism

Ebymeetis on kombineeritud kaks hüperglükeemiavastast ravimpreparaati, millel on 2. tüüpi diabeediga patsientidel glükeemilise kontrolli parandamiseks erinevad ja teineteist täiendavad toimemehhanismid: dapaglifloosin, SGLT-2 inhibiitor, ja metformiinvesinikkloriid, biguaanide rühma kuuluv ravim.

Dapaglifloosin

Dapaglifloosin on tugev ($K_i=0,55$ nM), selektiivne ja pöörduv SGLT-2 inhibiitor.

SGLT-2 inhibeerimine dapaglifloosini toime vähendab glükoosi tagasiimendumist glomerulaarfiltraadist proksimaalses neerutorukeses ning samaaegselt väheneb ka naatriumi tagasiimendumine, millest tulenevalt eritatakse glükoosi uriini kaudu ja tekib osmootne diurees. Seega suurendab dapaglifloosin naatriumi edastamist distaalsesse tuubulitesse, mis suurendab tubuloglomerulaalset tagasisidet ja vähendab intraglomerulaalset rõhku. Koos osmootse diureesiga põhjustab see vedelikumahu ülekoormuse vähenemist, vererõhu langust ning väiksemat eel- ja järelkoormust, millel võib olla kasulik toime südame remodelleerimisele ja diastoolsele funktsioonile ning mis võib säilitada neerufunktsiooni. Dapaglifloosini kasulikud toimed südamele ja neerudele ei olene ainult vere glükoosisisalduse langusest. Muud toimed hõlmavad hematokriti suurenemist ja kehakaalu langust.

Dapaglifloosin parandab nii tühja kõhu kui einejärgset glükoosisisaldust vereplasmas, 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. Seega põhjustab dapaglifloosin väiksema tõenäosusega hüperglükeemiat vere normaalse glükoosisisaldusega isikutel. Dapaglifloosin ei häiri normaalse endogeense glükoosi produktsiooni vastusena hüperglükeemiale. Dapaglifloosin toimib insuliini sekretsioonist ja toimest sõltumatult. Dapaglifloosiniga läbiviidud kliinilistes uuringutes on täheldatud homöostaasi mudelis (*homeostasis model assessment*, HOMA) beetarakkude funktsiooni paranemist.

SGLT-2 ekspresseerub selektiivselt neerudes. Dapaglifloosin ei inhibeeri 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 hüperglükeemia vastase toimega biguaanid, 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.

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

Ka kusihaappe eritumine uriiniga suurenes ajutiselt (3...7 päeva jooksul), millega kaasnes püsiv kusihaappe kontsentratsiooni vähenemine seerumis. 24 nädala pärast oli kusihaappe kontsentratsiooni vähenemine 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 kontrolliga 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

Nii glükeemilise kontrolli parandamine kui ka kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse vähendamine on 2. tüüpi suhkurtõve ravi lahutamatu osa.

Dapaglifloosiini ja metformiini koosmanustamist uuriti 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kelle veresuhkru sisaldus oli ebapiisavalt kontrollitud ainult dieedi ja füüsilise koormusega ja patsientidel, kelle vere glükoosisisaldus 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 veresuhkru sisalduse osas (FPG) võrreldes kontrollrühmaga. 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 ilmnas, 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.

DECLARE uuringus vähendas dapaglifloosiin lisaks 2. tüüpi patsientide standardsele ravile ka kardiovaskulaarseid ja renaalseid sündmusi.

Vere glükoosisisalduse kontroll

Täiendav kombinatsioonravi

52-nädalase kestusega aktiivse kontrolliga mittehaldvemuuringus (52- ja 104-nädalaste jätkuperioodidega) hinnati ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsientidel ($\text{HbA1c} > 6,5\%$ ja $\leq 10\%$) 10 mg dapaglifloosiini lisamist ravile metformiiniga, võrreldes sulfonüüluurea lisamisega (glipisiid) ravile metformiiniga. Tulemused näitasid sarnast keskmist HbA1c vähenemist algväärtusest 52. nädalani, võrreldes glipisiidiga, tõestades seega mittehaldvust (tabel 3). 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 hüpoglükeemia 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 3. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga – aktiivse kontrolliga 52. nädala uuringu tulemused (LOCF^a)

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

^aLOCF: viimane ülekantud tähelepanek (*Last observation carried forward*).

^bRandomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on registreeritud algvaartus ja vähemalt üks mõõtmistulemus pärast ravi alustamist.

^cVähim algvaartusega korrigeeritud ruutkeskmine.

^dMitte halvem kui glipisiid + metformiin.

*p-väärtus < 0,0001.

Dapaglifloosiini lisamine kas ainult metformiinile või metformiini kombinatsioonile sitagliptiini, sulfonüüluurea või insuliiniga (koos või ilma täiendavate suukaudsete glükoosisisaldust vähendavate ravimiteta, sh metformiin) põhjustas statistiliselt olulisi keskmisi HbA1c taseme langusi 24. ravinädalal, võrreldes platseebo saanud isikutega ($p < 0,0001$; tabelid 4, 5 ja 6). Dapaglifloosiin annuses 5 mg kaks korda ööpäevas tõi kaasa statistiliselt olulised HbA1c taseme langused 16. nädalal, võrreldes platseebo saanud isikutega ($p < 0,0001$; tabel 4).

24. nädalal täheldatud HbA1c taseme langus püsis lisatud kombinatsioonravi uuringutes. Dapaglifloosiini lisamisel metformiinile püsisid 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 platseeborühmas 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% platseeborühma patsientidest.

Insuliini ja metformiini saavate patsientide eraldi analüüsist ilmnas, 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 4. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiini või metformiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga – platseebokontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF^a)

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

¹Metformiin ≥ 1500 mg/ööpäevas; ²Sitagliptiin 100 mg/ööpäevas.

^aLOCF: viimane ülekantud tähelepanek (*Last observation carried forward*) (enne kiiretoimelise ravi saamist erakorralistel juhtudel).

^bPlatseebokontrolliga 16-nädalane uuring.

^cKõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltipimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse topeltipimeda uuringuravimit.

^dVähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmeline.

*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 5. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiini ja sulfonüüluureaga - platseebokontrolliga 24. nädala uuringu tulemused

	Kombinatsioonravi	
	Sulfonüüluurea + metformiin¹	
	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Algväärtus (keskmine)	8,08	8,24
Muutus algväärtusest ^c	-0,86	-0,17
Erinevus platseebost ^c	-0,69*	
(95% CI)	(-0,89; -0,49)	
HbA1c < 7% saavutanud isikud (%)		
Algväärtusega korregeeritud	31,8*	11,1
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)		
Muutus algväärtusest ^c	88,57	90,07
Erinevus platseebost ^c	-2,65	-0,58
(95% CI)	-2,07*	
	(-2,79, -1,35)	

¹Metformiin (toimeainet koheaselt või prolongeeritult vabastavad tabletid) ≥ 1500 mg/ööpäevas pluss maksimaalne talutav annus, mis peab olema vähemalt pool sulfonüüluurea maksimumannusest vähemalt 8 nädalat enne uuringusse kaasamist.

^aRandomiseeritud ja ravitud patsiendid, kelle algväärtus ja vähemalt üks algväärtusele järgnev efektiivsuse mõõtmise tulemus on teada.

^bHbA1c analüüsimisel kasutatud LRM (*Longitudinal repeated measures analysis*) (longitudinaalne korduvmõõtmiste analüüs).

^cVähim algväärtusega korregeeritud ruutkeskmine.

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

Tabel 6. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi insuliiniga (üksikult või koos suukaudsete veresuhkru sisaldust vähendavate ravimitega) – platseebokontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF^a)

Parameeter	Dapaglifloosiin 10 mg + insuliin ± suukaudsed veresuhkru sisaldust vähendavad ravimid²	Platseebo + insuliin ± suukaudsed veresuhkru sisaldust vähendavad ravimid²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Algväärtus (keskmine)	8,58	8,46
Muutus algväärtusest ^c	-0,90	-0,30
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	94,63	94,21
Muutus algväärtusest ^c	-1,67	0,02
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Keskmine ööpäevane insuliini annus (RÜ)¹		
Algväärtus (keskmine)	77,96	73,96
Muutus algväärtusest ^c	-1,16	5,08
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Vähemalt 10%-lise keskmise ööpäevase insuliini annuse vähendamise patsiente (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: viimane ülekantud tähelepanek (*Last observation carried forward*) (enne insuliini annuse suurendamist või samal kuupäeval).

^bKõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltipimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringuravimit.

^cVähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmine ja suukaudse veresuhkru sisaldust vähendava ravimi kasutamine.

*p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + insuliin ± suukaudse veresuhkru sisaldust vähendava ravimiga.

**p-väärtus < 0,05 võrreldes platseebo + insuliin ± suukaudse veresuhkru sisaldust vähendava ravimiga.

¹Insuliinirežiimide (sh lühitoimelise, keskmise toimega ja baasinsuliini) ülespoole tiitrimine oli lubatud ainult neil isikutel, kes vastasid eelnevalt määratletud paastuplasma glükoosi kriteeriumidele.

²50% isikutest olid enne uuringu algust insuliini monoteeraapial; 50% isikutest said insuliinile lisaks 1 või 2 suukaudset veresuhkru sisaldust vähendavat ravimit: viimastest 80% said lisaks ainult metformiini, 12% said metformiini koos sulfonüüluureaga ning ülejäänud said teisi suukaudseid veresuhkru sisaldust vähendavaid ravimeid.

Kombinatsioon metformiiniga ravimit mittesaanud patsientidel

1236 ravimit mittesaanud patsienti ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeediga (HbA1c $\geq$ 7,5% ja $\leq$ 12%) osalesid kahes aktiivse kontrolliga 24-nädalases uuringus hindamaks dapaglifloosiini (5 mg või 10 mg) kombinatsioonis metformiiniga ravi mittesaanud patsientidel *versus* ravi üksikkomponentidega.

Ravi 10 mg dapaglifloosiiniga kombinatsioonis metformiiniga (kuni 2000 mg ööpäevas) näitas märkimisväärset paranemist HbA1c tasemes võrreldes kummagi komponendiga eraldi (tabel 7) ja viis suuremale paastuplasma glükoosi (FPG) taseme langusele (võrreldes kummagi komponendiga eraldi) ja kehakaalu langusele (võrreldes metformiiniga).

Tabel 7. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga ravi mittesaanud patsientidel, aktiivse kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF^a)

Parameeter	Dapaglifloosiin 10 mg + metformiin	Dapaglifloosiin 10 mg	Metformiin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	9,10	9,03	9,03
Muutus algväärtusest ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Erinevus dapaglifloosiinist ^c (95% CI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Erinevus metformiinist ^c (95% CI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aLOCF: viimane ülekantud tähelepanek (*Last observation carried forward*, enne päästetud patsientide päästmist).

^bKõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltpimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringuravimit.

^cVähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmine.

*p-väärtus <0,0001.

Kombineeritud ravi prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga

28 nädalat kestnud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus võrreldi omavahel kombineeritud ravi dapaglifloosiini ja prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga (GLP-1 retseptori agonist) ning ravi kummagi komponendiga eraldi patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat glükeemilist kontrolli metformiini monoterapiaga (HbA1c $\geq$ 8% ja $\leq$ 12%). Algsega võrreldes vähenes glükohemoglobiini (HbA1c) sisaldus kõigis ravirühmades. Dapaglifloosiini (10 mg) ja prolungeeritult vabastatava eksenatiidi kombineeritud ravi saanute ravirühmas vähenes HbA1c sisaldus võrreldes algsega suuremal määral kui dapaglifloosiini ja pikaajaliselt vabastatava eksenatiidi monoterapiat saanute ravirühmades (tabel 8).

Tabel 8. 28 nädalat kestnud uuringu tulemused; võrreldi kombineeritud ravi dapaglifloosiini ja prolungeeritud vabastatava eksenatiidiga ning ravi ainult dapaglifloosiini ja ravi ainult prolungeeritud vabastatava eksenatiidiga kombineerituna metformiinraviga (ravikavatsuslikud patsiendid).

Parameeter	Dapaglifloosiin 10 mg QD + prolungeeritud vabastatav eksenatiid 2 mg QW	Dapaglifloosiin 10 mg QD + platseebo QW	Pikaaj vabas eksenati QW + platseebo
N	228	230	22
HbA1c (%)			
Algne (keskmine)	9,29	9,25	9,2
Muutus võrreldes algsega ^a	-1,98	-1,39	-1,
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,3 (-0,63;
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	44,7	19,1	26
Kehakaal (kg)			
Algne (keskmine)	92,13	90,87	89,
Muutus võrreldes algsega ^a	-3,55	-2,22	-1,
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,((-2,79;

QD = üks kord ööpäevas, QW = üks kord nädalas, N = patsientide arv, CI = usaldusvahemik.

^aVähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algsega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA1c algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0% ja nädala seotus ravitulemusega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus.

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

Kõik p-väärtused on korrigeeritud mitmese testimise suhtes.

Analüüsist on välja jäetud mõõtmised, mis on sooritatud päästeravi järel ja pärast uuringuravimi võtmise enneaegset katkestamist.

Paastuplasma glükoos

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 FPG 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.

Kombineeritud ravi 10 mg dapaglifloosiini ja prolungeeritud vabastatava eksenatiidiga vähendas oluliselt FPG sisaldust 28. nädalal: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), võrreldes dapaglifloosiini monoterapia tulemusega -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl; p < 0,001) ja eksenatiidi monoterapia tulemusega -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl; p < 0,001).

Spetsiaalses uuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², vähendas ravi dapaglifloosiiniga 24. nädalaks FPG sisaldust: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) versus kuni -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) platseeboga (p = 0,001).

Einejärgne plasmaglükooos

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

Kombineeritud ravi 10 mg dapaglifloosiini ja prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga vähendas oluliselt 2 tunni einejärgset glükoosisisaldust 28. nädalal võrreldes kummagi ravimi monoterapiaga.

Kehakaal

Dapaglifloosiiniga, lisatuna metformiini ainuravile või metformiini ja sitagliptiini, sulfonüüluurea või insuliini (koos või ilma täiendava suukaudse veresuhkru sisaldust vähendava ravimita, sh metformiin) kombinatsioonile, kaasnes 24. nädalaks statistiliselt oluline kehakaalu langus ($p < 0,0001$, tabelid 4, 5 ja 6). 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 mittehaldvemuuringus metformiinile lisatud dapaglifloosiin andis glipisiidiga võrreldes statistiliselt olulise kehakaalu languse $-4,65$ kg 52 nädalaga ($p < 0,0001$, tabel 3), mis püsis ka 104. ja 208. nädalal (vastavalt $-5,06$ kg ja $-4,38$ kg).

Kombineeritud ravi 10 mg dapaglifloosiini ja pikaajaliselt vabastatava eksenatiidiga langetas patsientide kehakaalu oluliselt võrreldes kummagi ravimi monoterapiaga (tabel 8).

24-nädalases uuringus, milles osales 182 diabeetikut ning milles kasutati kahekordse kiirega röntgenabsorptsioonimeetriat (*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 rasvamassi (mõõdetud DXA abil), kui rasvavaba kude ning vedelikukaotust. Magnetresonantstomograafia alamuuringus ilmnes 10 mg dapaglifloosiini ja metformiini kasutamisel vistseraalse rasvkoe vähenemine, võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooni kasutamisega.

Vererõhk

13 platseebokontrolliga 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 platseeborühmas süstoolse rõhu muutus $-0,5$ mmHg ja diastoolse rõhu muutus $-0,5$ mmHg. Sarnaseid langusi jälgiti kuni 104 nädala jooksul.

Kombineeritud ravi 10 mg dapaglifloosiini ja prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga langetas oluliselt süstoolset vererõhku 28. nädalal ($-4,3$ mm Hg) võrreldes dapaglifloosiini monoterapiaga ($-1,8$ mm Hg; $p < 0,05$) ja eksenatiidi monoterapiaga tulemusega ($-1,2$ mm Hg; $p < 0,01$).

Kahes 12-nädalases kontrollrühmaga uuringus said 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), 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.

Spetsiaalses uuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², vähendas ravi dapaglifloosiiniga 24. nädalaks istudes mõõdetud vererõhku $-4,8$ mmHg versus $-1,7$ mmHg platseeboga ($p < 0,05$).

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).

Glükeemiline kontroll mõõduka raskusega neerukahjustusega, kroonilise neeruhaiguse raskusaste 3A (eGFR ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapaglifloosiini tõhusust hinnati spetsiaalses uuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m² ja kellel tavapärase raviga ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli. HbA1c ja kehakaal vähenesid dapaglifloosiiniga ravimise tulemusel võrreldes platseeboga (tabel 9).

Tabel 9. Dapaglifloosiini platseebokontrolliga uuringu 24. nädala tulemused diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapaglifloosiin ^a 10 mg	Platseebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Algväärtus (keskmine)	8,35	8,03
Muutus algväärtusest ^b	-0,37	-0,03
Erinevus platseebost ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	92,51	88,30
Protsentuaalne muutus algväärtusest ^c	-3,42	-2,02
Erinevus protsentuaalses muutuses vs. platseebo ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformiini või metformiinvesinikkloriidid olid vastavalt 69,4% ja 64,0% dapaglifloosiinirühma ja platseeborühma patsientide tavapärase ravi osa.

^b Algväärtusele kohandatud vähimruutude keskmine.

^c Tuletatud algväärtusele kohandatud vähimruutude keskmisest.

* p < 0,001.

Kardiovaskulaarsed ja renaalsed tulemusnäitajad

DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) uuring oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, mis viidi läbi selleks, et hinnata dapaglifloosiini toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele võrreldes platseeboga selle lisamisel olemasolevale ravile. Kõikidel patsientidel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja vähemalt kaks kardiovaskulaarset lisariskitegurit (vanus ≥ 55 aastat meestel või ≥ 60 aastat naistel ning üks või mitu järgnevat: düslipideemia, hüpertensioon või suitsetamine) või diagnoositud kardiovaskulaarne haigus.

17 160-st randomiseeritud patsiendist 6974-l (40,6%) oli diagnoositud kardiovaskulaarne haigus ja 10 186-l (59,4%) mitte. 8582 patsienti randomiseeriti saama 10 mg dapaglifloosiini ja 8578 platseebot ning neid jälgiti keskmiselt 4,2 aastat.

Uuritava populatsiooni keskmine vanus oli 63,9 aastat ja 37,4% uuritavatest olid naised. Kokku oli 22,4%-l suhkurtõbi olnud ≤ 5 aastat, keskmine suhkurtõve kestus oli 11,9 aastat. Keskmine HbA1c oli 8,3% ja keskmine KMI 32,1 kg/m².

Enne uuringut oli 10,0%-l patsientidest anamneesis südamepuudulikkus. Keskmine eGFR-i lähteväärtus oli 85,2 ml/min/1,73 m² ja 7,4%-l patsientidest oli eGFR-i lähteväärtus < 60 ml/min/1,73 m² ning 30,3%-l patsientidest oli mikro- või makroalbuminuuria (uriini albumiini/kreatiini suhe vastavalt [UACR] ≥ 30 kuni ≤ 300 mg/g või > 300 mg/g).

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

Esmased liitulemusnäitajad olid aeg esimese kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või isheemilise insuldini (MACE) ja aeg esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu või

kardiovaskulaarse surmani. Teised tulemusnäitajad olid reaalne liittulemusnäitaja ja kõikidel põhjustel suremus.

Tõised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

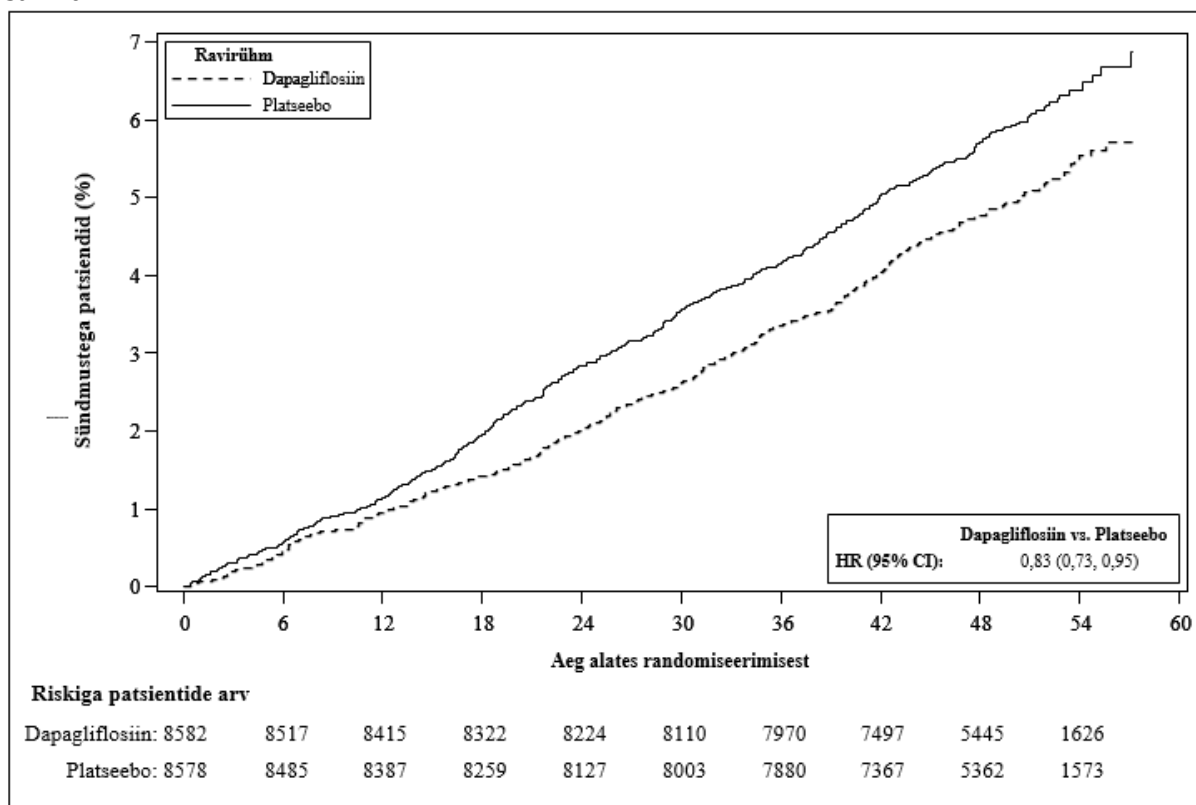
10 mg dapaglifloosin oli kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti või isheemilise insuldi liittulemusnäitaja suhtes platseeboga samaväärne (ühepoolne $p < 0,001$).

Südamepuudulikkus või kardiovaskulaarne surm

Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või kardiovaskulaarse surma liittulemusnäitaja suhtes oli 10 mg dapaglifloosin parem kui platsebo (joonis 1). Ravitoime erinevuse tingisid hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu, kuid mitte kardiovaskulaarsed surmad (joonis 2).

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

Joonis 1. Aeg esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarse surmani

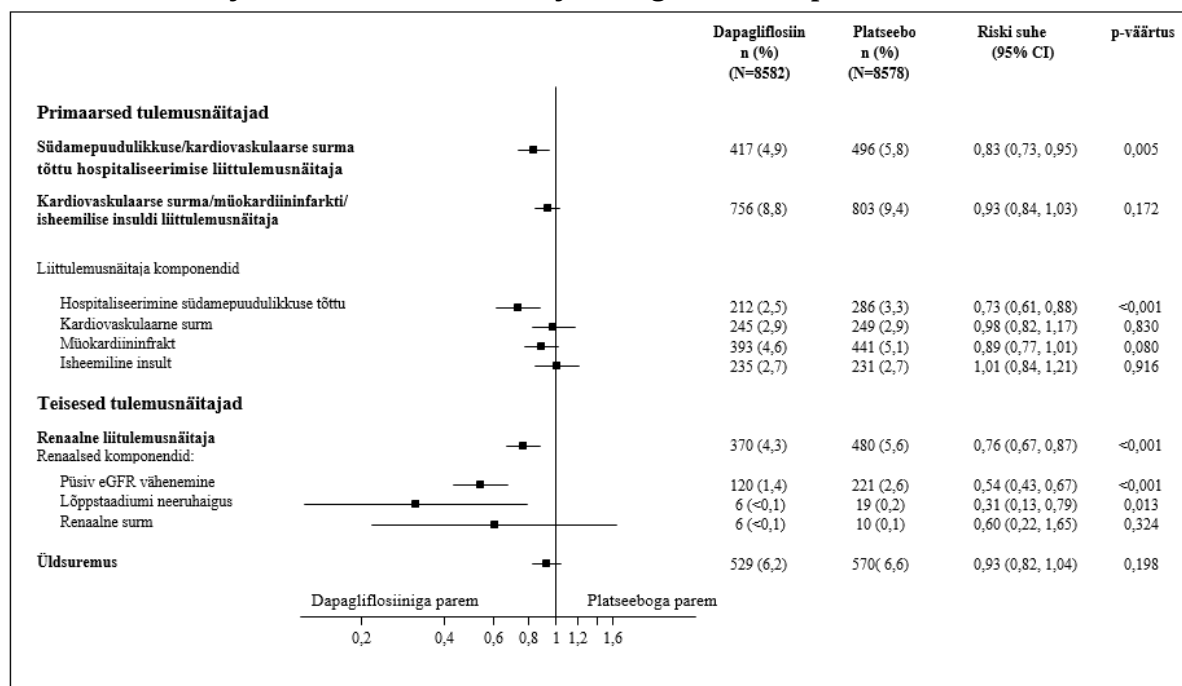


Riskiga patsientide arv (*patients at risk*) on arvestatud perioodi alguses.

HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall

Primaarsete ja sekundaarsete tulemusnäitajate tulemused on välja toodud joonisel 2. Dapaglifloosiini paremust võrreldes platseeboga ei täheldatud MACE ($p=0,172$) osas. Kontrollkatse käigus ei testitud reaalset liittulemusnäitajat ja üldsuremust.

Joonis 2. Esmaste ja teiseste liitlulemusnäitajate ning nende komponentide ravitoimed



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

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

CI = usaldusintervall

Nefropaatia

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

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

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

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 patsiendiaasta kohta), võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p=0,0023$ ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoteeraapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p=0,0034$;
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoteeraapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$);

- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ebymecti 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_r 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-glükuroniidiks, mis on inaktiivne metaboliit. Dapaglifloosiin 3-O-glükuroniid ja teised metaboliidid ei aita kaasa veresuhkru sisaldust vähendavale toimele. Dapaglifloosiin 3-O-glükuroniidi 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 veenisist 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. Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) olid dapaglifloosiini keskmine $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 40% ja 67% tõusnud, võrreldes tervete kontrollisikutega.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kuni 70-aastastel patsientidel ei esine kliiniliselt olulist plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis oleks tingitud üksnes vanusest. Siiski on ootuspärane vanusega seotud neerufunktsiooni vähenemisest tingitud kontsentratsiooni suurenemine. 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

Farmakokineetika ja farmakodünaamika (glükosuuria) 2. tüüpi suhkurtõvega lastel vanuses 10...17 aastat olid sarnased 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel täheldatuga.

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 tasakaalukontsentratsioon vereplasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ($C_{\max}$) 4 µg/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 sisaldus vereplasmas suurenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dapaglifloosiini ja metformiini koosmanustamine

Traditsioonilistel korduvtoksilisuse uuringutel põhinevad mittekliinilised andmed ei näita erilist ohtu inimesele.

Järgnevad seisukohad kajastavad Ebyemecti kummagi toimeaine prekliinilisi ohutusandmeid.

Dapaglifloosiin

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

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

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

Juveniilse toksilisuse uuringus, kus dapaglifloosiini annustati otseselt noortele rottidele alates 21. sünnijärgsest päevast kuni 90-nda sünnijärgse päevani, täheldati neeruvaagna ja tubulaarseid laiendeid kõigil annuse tasemetel. Kõige väiksema testitud annuse puhul olid kontsentratsioonid noorloomadel

≥ 15 korda kõrgemad kui maksimaalse soovitatava annuse puhul inimesel. Nende leidudega kaasnesid annuse suurusega seotud neerude kaalu suurenemine 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 emastele rottidele alates 6. tiinuspäevast kuni 21. postnataalse päevani ning noorloomad olid kaudselt eksponeeritud *in utero* ja imetamise ajal. (Viidi läbi satelliituuring, milles hinnati dapagliflosiini ekspositsiooni piimas ja noorloomades.) Ravitud emaste loomade täiskasvanud järglastel täheldati neeruvaagna laienemise esinemissageduse või raskusastme suurenemist, ehkki ainult kõige suuremate testitud annuste puhul (kaasnevad ema ja noorlooma dapagliflosiini kontsentratsioonid olid vastavalt 1415 korda ja 137 korda kõrgemad kui inimesel maksimaalse soovitatava annuse puhul). Täiendav arengutoksilisus piirdus noorlooma kehakaalu vähenemisega, mis oli annuse suurusega seotud ning mida täheldati ainult annuste ≥ 15 mg/kg/ööpäevas puhul (sellega kaasnes noorloomadel kontsentratsioon, mis oli ≥ 29 korda suurem vastavast väärtusest inimesel maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral). Toksilisus emasloomale 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 dapagliflosiini intervallidena, mis langesid kokku organogeneesi peamiste perioodidega mõlemal liigil. Ühegi testitud annuse korral ei täheldatud küülikutel emasloomade arengutoksilisust. Suurima testitud annusega kaasnes süsteemne kontsentratsioon, mis ületas ligikaudu 1191-kordse maksimaalse soovitatava inimesele mõeldud annusega saavutatava kontsentratsiooni. Rottidel ei olnud dapagliflosiini embrüoletaalne ega teratogeenne kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni 1441-kordse maksimaalse soovitatava inimannusega saavutatava kontsentratsiooni.

Metformiin

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

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

Polümeerikate

Ebymeet 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Makrogool (3350) (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid kollane (E172)
Raudoksiid punane (E172)

Ebymect 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol) (E1203)

Makrogool (3350) (E1521)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Raudoksiid kollane (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/Alu blisterpakend.

Pakendi suurused

14, 28, 56 ja 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti 14 kaupa perforeerimata kalenderblistrites.

60 õhukese polümeerikattega tabletti 10 kaupa perforeerimata blisterpakendites.

60x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Ebymect, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

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

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

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

EU/1/15/1051/005 Ebymect 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletti (ühikannus)

EU/1/15/1051/006 Ebymect 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletti

Ebymect, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

EU/1/15/1051/008 Ebymect 5 mg/1000 mg 28 tabletti
EU/1/15/1051/009 Ebymect 5 mg/1000 mg 56 tabletti
EU/1/15/1051/010 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 tabletti
EU/1/15/1051/011 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/15/1051/012 Ebymect 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2015

Müügiloa uuendamise kuupäev: 25. august 2020

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 TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimed ja aadressid

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded PSURid)**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete (PSURide) 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 (MH) peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ebymect, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

õhukese polümeerikattega tablett

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**

EXP

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/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 tabletti
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 tabletti
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 tabletti
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 tabletti
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS

Ebymect 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****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ebymect, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

õhukese polümeerikattega tablett

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

Ebymect 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****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ebymect, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

õhukese polümeerikattega tablett

98 õhukese polümeerikattega tabletti. Ei müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

Ebymect 5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebymect, 5 mg/850 mg tabletid
dapaglifloosiin/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 (PERFOREERITUD) 10 tabletiga blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebymect, 5 mg/850 mg tabletid
dapaglifloosiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

{päikese/kuu sümbol}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (MITTEPERFOREERITUD) 14 tabletiga blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebymect, 5 mg/850 mg tabletid
dapaglifloosiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

esmaspäev, teisipäev, kolmapäev, neljapäev, reede, laupäev, pühapäev
{päikese/kuu sümbol}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ebymect, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

õhukese polümeerikattega tablett

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**

EXP

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/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 tabletti
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 tabletti
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 tabletti
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 tabletti
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS

Ebymect 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****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ebymect, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

õhukese polümeerikattega tablett

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. KÕLBLIK KUNNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

Ebymect 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

VAHEPEALSEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ebymect, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

õhukese polümeerikattega tablett

98 õhukese polümeerikattega tabletti. 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. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

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/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

Ebymect 5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebymect, 5 mg/1000 mg tabletid
dapaglifloosiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (MITTEPERFOREERITUD) – 10 tableti blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebymect, 5 mg/1000 mg tabletid
dapaglifloosiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

{päikese/kuu sümbol}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (MITTEPERFOREERITUD) – 14 tableti blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebymect, 5 mg/1000 mg tabletid
dapaglifloosiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

esmaspäev, teisipäev, kolmapäev, neljapäev, reede, laupäev, pühapäev
{päikese/kuu sümbol}

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ebymect 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Ebymect 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid dapaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

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

1. Mis ravim on Ebymect ja milleks seda kasutatakse

Ebymect sisaldab kahte erinevat toimeainet, mille nimetused on dapaglifloosiin ja metformiin. Need mõlemad kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks veresuhkru taset langetavateks ravimiteks. Need on suukaudu manustatavad suhkurtõve ravimid.

Ebymecti kasutatakse täiskasvanud (vähemalt 18-aastastel) patsientidel sellise suhkurtõve tüübi puhul, mida nimetatakse “2. tüüpi suhkurtõveks”. 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 veresuhkru (glükoosi) taset teie veres.

- Dapaglifloosiini toime põhineb sellel, et see eemaldab kogunenud liigse suhkru uriini kaudu ja alandab veresuhkru sisaldust. See võib samuti aidata ennetada südamehaigust.
- Metformiin vähendab maksas glükoosi tootmist.

2. tüüpi diabeedi raviks:

- Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis dieedi ja füüsilise treeninguga.
- Seda ravimit kasutatakse juhul, kui teie suhkurtõbi ei allu ravile teiste suhkurtõve ravimitega.
- 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 süstena manustatav ravim.
- Arst võib soovitada teil dapaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmiselt sellele ravimile üle minna. Kui te võtate juba Ebymecti, 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 Ebymecti võtmist

Ebymecti ei tohi võtta:

- kui olete dapaglifloosiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on hiljuti esinenud diabeetiline kooma;

- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus), 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 esineb seisund, mis võib halvendada teie neerufunktsiooni, nagu
 - suur veekaotus organismis (dehüdratsioon) näiteks pikaajalise või raske kõhulahtisuse tõttu või kui te olete korduvalt oksendanud;
 - raske infektsioon;
 - rasked vereringehäired (šokk).
- kui teil on haigus, mis võib põhjustada probleeme transportimaks verd teie organitesse, nagu näiteks
 - südamepuudulikkus;
 - hingamisraskused akuutse südame- või kopsuhaiguse tõttu;
 - hiljutine südameinfarkt;
 - rasked vereringehäired (šokk).
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te joote suures koguses alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt) (vt lõiku “Ebymecti kasutamine koos alkoholiga”).

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

Ebymect 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 varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Ebymecti 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 Ebymecti 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 Ebymecti võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil esineb kehakaalu kiire kaotus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, tugev janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus lõhn hingeõhul, magus või metalli maitse suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil, võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on harvaesinev, kuid raske ja vahel eluohtlik seisund suhkurtõve korral, mis tekib kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on tõusnud ja mis on nähtav analüüsides. Diabeetilise ketoatsidoosi

risk võib tõusta pikemal paastumisel, alkoholi liigtarvitamisel, veetustumisel, insuliini annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu;

- kui teil esineb 1. tüüpi suhkurtõbi – haiguse tüüp, mille korral teie organism ei tooda insuliini. Ebymecti ei tohi kasutada selle seisundi raviks;
- kui teil esineb laktatsidoos: metformiin, üks selle ravimi koostisosadest, võib põhjustada harvaesinevat, kuid tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (piimhappe moodustumine veres) ning mis võib lõppeda surmaga. Selle sümptomiteks on iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, lihaskrambid, tugev väsimus või hingamisraskus. Laktatsidoos on erakorraline seisund, mida tuleb ravida haiglas. Kui teil see tekib, vajate te kohe haiglaravi, kuna laktatsidoos võib põhjustada koomat. Lõpetage selle ravimi kasutamine ja konsulteerige otsekohe arsti või lähima haiglaga (vt lõik 4). Võtke kaasa ravimipakend;
- kui teie vereglükoosi sisaldus on väga kõrge, mis võib tekitada teil dehüdratsiooni (liiga suure koguse kehavedeliku kaotust). Organismi veekaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigus 4. 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 lõigu „Muud ravimid ja Ebymect“ all;
- kui teil esineb või tekib iiveldus, oksendamine või palavik või kui te ei ole võimeline sööma ega jooma. Need seisundid võivad põhjustada dehüdratsiooni. Teie arst võib käskida teil katkestada ravi selle ravimiga, kuni teil nimetatud seisundid mööduvad, et ennetada dehüdratsiooni;
- 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 miski ülaltoodust käib teie kohta (või te kahtlete selles), rääkige sellest enne selle ravimi võtmist oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Operatsioon

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

Neerufunktsioon

Enne ravi Ebymectiga tuleb kontrollida teie neerufunktsiooni. Ravi ajal selle ravimiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või kui teie neerufunktsioon halveneb.

Jalahooldus

On väga oluline, et te kontrollite regulaarselt oma jalgu ja hooldate neid nii, nagu teile on soovitanud meditsiinitöötaja.

Suhkur uriinis

Selle ravimi toimemehhanismi tõttu sisaldab teie uriinianalüüs suhkrut.

Eakad (≥ 65 aastased ja vanemad)

Kui te olete eakas, siis võib teil olla kõrgem risk, et teie neerud ei tööta enam hästi ja et te võite kasutada lisaks teisi ravimeid (vt „Neerufunktsioon“ ülal ja „Muud ravimid ja Ebymect“ allpool).

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Ebymect

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

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 Ebymecti annust. Eriti oluline on rääkida:

- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikume);
- 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 võtate liitiumi, sest Ebymect võib vähendada liitiumi sisaldust teie veres;
- kui te kasutate tsimetidiini, ravimit, mida kasutatakse mao häirete puhul;
- kui te kasutate bronhilõõgasteid (β -2 agoniste), millega ravitakse astmat;
- kui te kasutate suukaudseid, süstitavaid või inhaleeritavaid 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).

Ebymect koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Ebymecti 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. Metformiin imendub väheses koguses rinnapiima. Ei ole teada, kas dapagliflozin imendub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab tühisel määral autojuhtimise ning masinate käsitsemise 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.

Ebymect sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Ebymecti 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, olenedes 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) või süstena manustatav(ad) ravim(id), nt insuliin või GLP-1 retseptori agonist. 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 Ebymecti rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Ebymecti 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 kohe 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 Ebymecti võtta

Kui annus jääb vahele, võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui teile ei meenu vahele jäänud annus enne järgmise annuse võtmise aega, jätke vahele jäänud annus võtmata ja võtke ravimit edasi tavalise skeemi järgi. Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Ebymecti 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 Ebymecti kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole:

- **Laktatsidoos**, esineb väga harva (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)
Ebymect võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Ebymecti võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga, kui märkate endal mõnda 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.
- **Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit** ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede raske infektsioon), mis esineb väga harva.

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

- **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.

Võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga, kui märkate endal mõnda 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. Kui teil on madala veresuhkru taseme sümptomid, võtke glükoositabletti, sööge suure suhkrusisaldusega vahepala või jooge puuviljamahla. Võimaluse korral mõõtke veresuhkrusisaldust ja puhake.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage

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

Sage

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

- vere punaliblede hulga suurenemine veres (nähtub testidest);
- kreatiniini renaalse kliirensi vähenemine (nähtub testidest) ravi alguses;
- maitsehäired;
- pearinglus;
- lööve;
- B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine või madal sisaldus veres (sümptomiteks võivad olla tugev väsimus (kurnatus), valulik ja punetav keel (keelepõletik ehk glossiit), surisemistunne (paresteesia) või naha kahvatus või kollasus). Teie arst võib määrata mõned analüüsid, et välja selgitada sümptomite põhjus, sest mõned neist võivad olla põhjustatud ka suhkurtõvest või tingitud teistest mitteseotud terviseprobleemidest.

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

- liiga suur vedelikukaotus (dehüdreerumine, nähtude hulka võivad kuuluda väga kuiv või kleepuv suu, vähene urineerimine või uriini puudumine või kiire südamerütm);
- seeninfektsioon;
- janu;
- kõhukinnisus;
- öine ärkamine urineerimisvajaduse tõttu;
- suukuivus;
- kehakaalu langus;
- kreatiniini sisalduse suurenemine (nähtub laboratoorsetest veretestidest) ravi alguses
- urea sisalduse suurenemine (nähtub laboratoorsetest veretestidest);

Väga harv

- maksa ensüümide normist kõrvalekalded vereanalüüsis, maksapõletik (hepatiit);
- naha punetus (erüteem), sügelus või sügelemisega kulgev lööve;
- neerupõletik (tubulointerstitsiaalne nefriit).

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ebymecti 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 ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ebymect sisaldab

- Toimeained on dapaglifloosin ja metformiinvesinikkloriid (metformiin HCl).
- Üks Ebymect 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks Ebymect 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab dapaglifloosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile, ja 1 000 mg metformiinvesinikkloriidi.

- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: hüdroksüpropüülselluloos (E463), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), magneesiumstearaat (E470b), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A).
 - polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b), titaandioksiid (E171), raudoksiidid (E172).

Kuidas Ebymect välja näeb ja pakendi sisu

- Ebymect 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”.
- Ebymect 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”.

Ebymect 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Ebymect 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/PCTFE/Alu blistrites. Pakendi suurused on: 14, 28, 56 ja 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti 14 tabletiga perforatsiooniga kalenderblistrites, 60 õhukese polümeerikattega tabletti 10 tabletiga perforatsiooniga blistrites; ja 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsiooniga üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: +351 22 986 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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