

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 5 mg tablett sisaldab 25 mg laktoosi.

Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 10 mg tablett sisaldab 50 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2. tüüpi suhkurtõbi

Edistride on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 10 aasta vanusest ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi suhkurtõve raviks lisaks dieedile ja füüsilise koormusele

- monoteraapiana, kui metformiin ei sobi talumatuse tõttu.
- lisaks teistele 2. tüüpi suhkurtõve ravimitele.

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

Südamepuudulikkus

Edistride on näidustatud täiskasvanutele sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkuse raviks.

Krooniline neeruhaigus

Edistride on näidustatud täiskasvanutele kroonilise neeruhaiguse raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

2. tüüpi suhkurtõbi

Dapaglifloosiini soovituslik annus on 10 mg üks kord ööpäevas.

Kui dapaglifloosiini kasutatakse kombinatsioonis insuliini või insuliini sekretsiooni suurendavate ravimitega, nagu sulfonüüluuread, tuleb kaaluda nende madalamat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamepuudulikkus

Soovitav annus on 10 mg dapaglifloosiini üks kord ööpäevas.

Krooniline neeruhaigus

Soovitav annus on 10 mg dapaglifloosiini üks kord ööpäevas.

Võtmata jäänud annus

Kui annus on jäänud võtmata, tuleb see manustada unustatud annusest 12 tunni jooksul niipea, kui see patsiendile meenub. Vastasel korral tuleb annus vahele jätta ja järgmine annus võtta tavalisel ajal. Kahekordset annust ei tohi samal päeval võtta.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni alusel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole soovitatav alustada ravi dapaglifloosiiniga patsientidel, kelle GFR on < 25 ml/min.

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel väheneb dapaglifloosiini vere glükoosisisaldust langetav toime juhul, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) on < 45 ml/min, ning raske neerukahjustusega patsientidel toime tõenäoliselt puudub. Seetõttu, kui GFR langeb alla 45 ml/min, tuleb 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kaaluda täiendava vere glükoosisisaldust vähendava ravi kasutamist, kui vajalik on täiendav glükeemiline kontroll (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Eakad (≥ 65-aastased)

Vanusepõhiselt ei soovitata annust kohandada.

Lapsed

Annuse kohandamine ei ole vajalik 2. tüüpi suhkurtõve ravis lastel alates 10 aasta vanusest (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Alla 10 aasta vanuste laste kohta andmed puuduvad.

Dapaglifloosiini ohutus ja efektiivsus südamepuudulikkuse või kroonilise neeruhaiguse ravis lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Dapaglifloosiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel (vt lõik 4 „Diabeetiline ketoatsidoos“).

Neerukahjustus

Piiratud kogemuse tõttu ei ole soovitatav alustada ravi dapaglifloosiiniga patsientidel, kelle GFR on < 25 ml/min.

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

Ühes uuringus 2. tüüpi suhkurtõve ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min), kes said raviks dapaglifloosiini, tekkis rohkem kõrvaltoimeid (kreatiniini, fosfori, parathormooni (PTH) sisalduse suurenemine seerumis ja hüpotensioon), kui nendel, kellele manustati platseebot.

Maksakahjustus

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

Kasutamine ringleva vere mahu vähenemise ja /või hüpotensiooni riskiga patsientidel

Toimemehhanismi tõttu suurendab dapaglifloosiin diureesi, mis võib põhjustada vererõhu mõõdukat langust, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). See toime võib enam väljenduda väga kõrge veresuhkrusisaldusega 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.

Kui patsiendil tekib seisund, mis võib põhjustada veremahu vähenemist (nagu seedetrakti haigus), on soovitatav veremahu seisundit hoolikalt jälgida (nt füüsiline läbivaatus, vererõhumõõtmised, laboritestid, sh hematokrit ja elektrolüüdid). Patsientidel, kel ilmneb veremahu vähenemine, on soovitatav ravi dapaglifloosiiniga katkestada kuni vähenemine on korrigeeritud (vt lõik 4.8).

Diabeetiline ketoatsidoos

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoritega, sealhulgas dapaglifloosiiniga ravitud patsientidel on harvadel juhtudel teatatud diabeetilise ketoatsidoosist (DKA), sealhulgas eluohtlikest

ja surmaga lõppenud juhtudest. Mitmel juhul oli seisundi kulg ebatüüpiline, kusjuures vere glükoosisisaldus suurenes vaid mõõdukalt, vähem kui 14 mmol/l (250 mg/dl).

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 sisaldusest.

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 sisaldust jälgida. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi dapaglifloosiiniga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

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

Suurem DKA tekkerisk on madala beetarakkude funktsiooni reserviga patsientidel (sh 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid, kellel C-peptiidi sisaldus on madal või täiskasvanute latentne autoimmuunne diabeet (LADA) või patsiendid pankreatiidiga anamneesis); patsiendid, kelle seisund võib piirata söömist või põhjustada rasket dehüdratsiooni; patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, kirurgilise protseduuri või alkoholi kuritarvitamise tõttu. SGLT-2 inhibiitoreid tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

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

1. tüüpi suhkurtõve uuringutes täheldati dapaglifloosiini rühmas platseeborühmaga võrreldes suuremat DKA episoodide arvu. Dapaglifloosiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõve raviks.

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 esineb kombinatsioon sellistest sümptomitest 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 Edisride 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 dapaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Eakad (≥ 65 -aastased)

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

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

Südamepuudulikkus

Dapaglifloosiini kasutamise kohta NYHA IV klassi patsientidel on andmeid piiratud hulgal.

Infiltratiivne kardiomiopaatia

Infiltratiivse kardiomiopaatia patsiente ei ole uuritud.

Krooniline neeruhaigus

Puudub dapaglifloosiini kasutamise kogemus kroonilise neeruhaiguse raviks ilma suhkurtõveta patsientidel, kellel ei esine albuminuuriat. Albuminuriaga patsiendid võivad saada suuremat kasu ravist dapaglifloosiiniga.

Hematokriti tõus

Ravi ajal dapaglifloosiiniga on täheldatud hematokriti tõusu (vt lõik 4.8). Hematokriti väljendunud tõusuga patsiente tuleb jälgida ja uurida hematoloogilise põhihaiguse esinemise suhtes.

Alajäseme amputatsioonid

Pikaajalistes kliinilistes uuringutes 2. tüüpi suhkurtõve korral SGLT-2 inhibiitoritega on kirjeldatud alajäseme (peamiselt varba) amputatsioonijuhtude sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on klassiefektiga. Suhkurtõvega patsiente on oluline nõustada igapäevase ennetava jala hoolduse suhtes.

Uriini laboratoorne hindamine

Dapaglifloosiini toimet mehhanismi tõttu on seda kasutataval patsientidel uriini glükoosist positiivne.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

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

Insuliin ja insuliini sekretarioogid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, nagu sulfonüüluuread, põhjustavad hüpoglükeemiat. Seetõttu tuleb dapaglifloosiiniga kombineerimisel kasutada nende madalamat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

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

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

Teiste ravimite toimed dapaglifloosiinile

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

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

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

Dapaglifloosiini toime teistele ravimitele

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

Tervete inimestega läbiviidud koostoimeuuringud, milles kasutati peamiselt ühekordset annust, ei muutnud dapaglifloosin metformiini, pioglitasoni, sitagliptiini, glimepiriidi, hüdroklorotiasiidi, bumetaniidi, valsartaani, digoksiini (P-gp substraat) ega varfariini (S-varfariini, CYP2C9 substraadi) farmakokineetikat ega varfariini antikoagulatiivseid toimeid, mõõdetuna INR järgi. Ühekordse 20 mg dapaglifloosiini 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-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) testi korral

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dapaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidega läbiviidud uuringud on näidanud toksilisust arenevale neerule perioodil, mis vastab inimesel raseduse teisele ja kolmandale

trimestrile (vt lõik 5.3). Seega ei soovitata dapaglifloosiini kasutada raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

Raseduse tuvastamisel tuleb katkestada ravi dapaglifloosiiniga.

Imetamine

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

Fertiilsus

Dapaglifloosiini toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Isas- ja emasrottidel ei avaldanud dapaglifloosiin toimet fertiilsusele ühegi testitud annuse puhul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Edistride ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada hüpotükeemia riski suhtes, kui dapaglifloosiini kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga ja et dapaglifloosiini kõrvaltoime on peeringlus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

2. tüüpi suhkurtõbi

2. tüüpi suhkurtõve kliinilistes uuringutes on dapaglifloosiiniga ravitud rohkem kui 15000 patsienti.

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

Dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuringus 2. tüüpi diabeedi korral (DECLARE uuring, vt lõik 5.1) said 8574 patsienti ravi 10 mg dapaglifloosiiniga ja 8569 patsienti platseeboga. Mediaanne kokkupuuteaeg oli 48 kuud. Kokku oli dapaglifloosiini kokkupuuteaeg 30 623 patsiendiaastat.

Kõige sagedama kõrvaltoimena teatati kõikides kliinilistes uuringutes genitaalinfektsioonidest.

Südamepuudulikkus

Dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega uuringus said 2368 vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega (DAPA-HF uuring) patsienti ravi dapaglifloosiiniga annuses 10 mg ja 2368 patsienti platseeboga. Mediaanne kokkupuuteaeg oli 18 kuud. Patsientide populatsiooni kaasati 2. tüüpi suhkurtõvega ja ilma suhkurtõveta patsiendid ning patsientide eGFR oli ≥ 30 ml/min/1,73 m². Dapaglifloosiini kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuringus südamepuudulikkusega patsientidel, kellel vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli $> 40\%$ (DELIVER uuring), raviti 3126 patsienti 10 mg dapaglifloosiiniga ja 3127 patsienti platseeboga. Mediaanne kokkupuuteaeg oli 27 kuud. Patsientide populatsiooni kaasati 2. tüüpi suhkurtõvega ja ilma suhkurtõveta patsiendid ning patsientide eGFR oli ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Üldine südamepuudulikkusega patsientide dapaglifloosiini ohutusprofiil vastas teadaolevale dapaglifloosiini ohutusprofiilile.

Krooniline neeruhaigus

Dapagliflosiini renaalsete tulemusnäitajate uuringus kroonilise neeruhaigusega patsientidel (DAPA-CKD) said 2149 patsienti dapagliflosiini annuses 10 mg ja 2149 patsienti platseebot; mediaanne kokkupuuteaeg oli 27 kuud. Patsientide populatsiooni kaasati 2. tüüpi suhkurtõvega ja ilma suhkurtõveta patsiendid, kelle eGFR oli ≥ 25 kuni ≤ 75 ml/min/1,73 m² ja esines albuminuuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis [UACR] ≥ 200 and ≤ 5000 mg/g). Ravi jätkati, kui eGFR vähenes alla 25 ml/min/1,73 m².

Dapagliflosiini üldine ohutusprofiil kroonilise neeruhaigusega patsientidel vastas dapagliflosiini teadaolevale ohutusprofiilile.

Kõrvaltoimete tabel

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldati järgmisi kõrvaltoimeid. Ükski ei olnud annusest sõltuv. Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduse kategooriad on määratletud vastavalt järgmisele tavale: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteem i klass	Väga sage*	Sage*	Aeg-ajalt**	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid ^{*,a,b} Kuseteede infektsioonid ^{*,a,c}	Seeninfektsioon [*]		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) ^{a,h}
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpoglükeemia (kombineerituna sulfonüüluurea või insuliiniga) ^a		Vere mahu vähenemine ^{a,d} Janu ^{**}	Diabeetiline ketoatsidoos (kui kasutati 2. tüüpi suhkurtõve korral) ^{a,h,j}	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus			
<i>Seedetrakti häired</i>			Kõhukinnisus ^{**} Suukuivus ^{**}		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Lööve ⁱ			Angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		Seljavalu [*]			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Düsuuria Polüuuria ^{*,c}	Noktuuria ^{**}		Tubulo-interstitsiaalne nefriit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Vulvovaginaalne sügelus ^{**} Genitaalide sügelus ^{**}		
<i>Uuringud</i>		Suurenenud hematokrit ^f Vähenenud kreatiniini renaalne kliirens esialgse ravi kestl ^a Düslipideemia ^g	Kreatiniini sisalduse suurenemine veres esialgse ravi kestl ^{*,a} Uurea sisalduse suurenemine veres ^{**}		

			Kehakaalu langus**		
--	--	--	-----------------------	--	--

^aLisateabeks vt vastavat alalõiku allpool.

^bVulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid hõlmavad järgnevaid eelnevalt määratletud eelistatavaid termineid: vulvovaginaalne seeninfektsioon, vaginaalne infektsioon, balaniit, genitaalne seeninfektsioon, vulvovaginaalkandidiaas, vulvovaginiit, *Candida*-põhjustatud balaniit, genitaalkandidiaas, genitaalinfektsioon, meeste genitaalinfektsioon, peeniseinfektsioon, vulviit, bakteriaalne vaginiit, vulvaarabstsess.

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

^dVere mahu vähenemine hõlmab nt. eelnevalt määratletud termineid: dehüdratsioon, hüповoleemia, hüpotensioon.

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

^fHematokriti 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.

^gKeskmine 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%.

^hVt lõik 4.4.

ⁱKõrvaltoimetest teatati turuletuleku järgselt. Lööve hõlmab järgnevaid eelnevalt määratletud eelistatavaid termineid, loetletud esinemissageduse teatamise järjekorras: lööve, generaliseerunud lööve, sügelev lööve, makulaarne lööve, makulo-papulaarne lööve, pustulaarne lööve, vesikulaarne lööve ja erütematoosne lööve. Toimeaine- ja platseebokontrolliga uuringutes (dapaglifloosiinirühmas n=5936, kõigi kontrollide n=3403) esines löövet dapaglifloosiini- ja kontrollrühmas sarnaselt, mõlemas 1,4%.

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

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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 dapaglifloosiinravi 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 platseebo rühmas.

DAPA-HF uuringus ei teatatud tõsistest genitaalinfektsioonidest dapaglifloosiinirühmas ja platseeborühmas teatati neist ühel juhul. Dapaglifloosiinirühmas katkestas seitse (0,3%) patsienti ravi genitaalinfektsioonide tõttu ja platseeborühmas katkestajad puudusid. DELIVER uuringus teatati mõlemas ravirühmas ühel (< 0,1%) patsiendil tõsistest genitaalinfektsiooni juhtumitest. Dapaglifloosiini rühmas katkestas 3 (0,1%) patsienti ravi genitaalinfektsioonide tõttu ja platseeborühmas katkestajad puudusid.

DAPA-CKD uuringus tekkisid tõsised genitaalinfektsioonid 3 patsiendil (0,1%) dapaglifloosiini rühmas ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas. Genitaalinfektsioonide tõttu katkestas ravi 3 patsienti (0,1%) dapaglifloosiini rühmas ja mitte ükski platseeborühmas. Tõsistest genitaalinfektsioonidest ega genitaalinfektsioonide tõttu ravi katkestamisest ei teatatud ühelgi ilma suhkurtõveta patsiendil.

Teatatud on fimioosi / omandatud fimioosi 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 suhkurtõve kliinilises uuringus kasutatud foonravi tüübist.

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

Glimepiriidile lisamise uuringus registreeriti 24. ja 48. nädalal kergemaid hüpaglükeemia episoodide sagedamini 10 mg dapaglifloosiini + glimepiriidi saanute rühmas (vastavalt 6,0% ja 7,9%) kui platseebo + glimepiriidi saanute rühmas (vastavalt 2,1% ja 2,1%).

Insuliinle lisamise uuringus 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.

Metformiinile ja sulfonüüluureale lisamise uuringus, mis kestis kuni 24 nädalat, ei ilmnunud tõsisemaid hüpaglükeemia episoodide. Kergemaid hüpaglükeemia episoodide registreeriti 12,8% isikutest, keda raviti 10 mg dapaglifloosiini, metformiini ja sulfonüüluureaga, ning 3,7% isikutest, keda raviti platseebo, metformiini ja sulfonüüluureaga.

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.

DAPA-HF uuringus teatati olulistest hüpaglükeemiajuhtumitest neljal (0,2%) patsiendil nii dapaglifloosiini kui ka platseebo ravirühmades. DELIVER uuringus teatati olulistest hüpaglükeemiajuhtumitest kuuel (0,2%) patsiendil dapaglifloosiini ravirühmas ja seitsmel (0,2%) patsiendil platseebo ravirühmas. Olulisi hüpaglükeemiajuhtumeid täheldati ainult 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

DAPA-CKD uuringus teatati rasketest hüpaglükeemia episoodidest 14 patsiendil (0,7%) dapaglifloosiini rühmas ja 28 patsiendil (1,3%) platseeborühmas ning neid täheldati ainult 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Veremahu vähenemine

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldatud ringleva veremahu vähenemisele viitavaid reaktsioone (sh dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni teated) registreeriti dapaglifloosiini 10 mg annuse puhul 1,1%-l ja platseebo puhul 0,7%-l isikutest; raskeid reaktsioone esines < 0,2%-l isikutest ning neid esines võrdselt 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo rühmas (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. Tõsisest 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 angiotensiini konverteerivate ensüümide inhibiitorite (AKE-i) / angiotensiin II 1. tüüpi reptseptori blokaatorite (ARB) kasutuse poolest üldiselt tasakaalustatud. Patsientidel, kelle eGFR algväärtus oli < 60 ml/min/1,73 m², esines 19 veremahu vähenemisele viitavat tõsise kõrvaltoime juhtu dapaglifloosiini rühmas ja 13 platseebo rühmas.

DAPA-HF uuringus oli veremahu vähenemise viidetega patsientide arv 170 (7,2%) dapaglifloosiinirühmas ja 153 (6,5%) platseeborühmas. Veremahu vähenemisele viitavaid tõsise kõrvaltoimega patsiente oli vähem dapaglifloosiinirühmas (23 [1,0%] võrreldes platseeborühmaga (38 [1,6%])). Tulemused olid sarnased olenemata suhkurtõve esinemisest enne uuringut ning eGFR-i algväärtusest. DELIVER uuringus oli veremahu vähenemisele viitavaid tõsise kõrvaltoimega patsiente 35 (1,1%) dapaglifloosiinirühmas ja 31 (1,0%) platseeborühmas.

DAPA-CKD uuringus oli veremahu vähenemisele viitavate nähtudega patsientide arv dapaglifloosiini rühmas 120 (5,6%) ja platseeborühmas 84 (3,9%). Tõsiste veremahu vähenemisele viitavate nähtudega patsientide arv dapaglifloosiini rühmas oli 16 (0,7%) ja platseeborühmas 15 (0,7%).

Diabeetiline ketoatsidoos 2. tüüpi suhkurtõvega

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

DAPA-HF uuringus teatati DKA-sündmustest kolmel patsiendil, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi, ja platseeborühmas sündmused puudusid. DELIVER uuringus teatati DKA-sündmustest kahel patsiendil, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi, ja platseeborühmas sündmused puudusid.

DAPA-CKD uuringus ei teatatud DKA juhtudest ühelgi dapaglifloosiini rühma patsiendil ja neist teatati kahel 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil platseeborühmas.

Kuseteede infektsioonid

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldati kuseteede infektsioone sagedamini 10 mg dapaglifloosiiniga ravi saanud patsientidel kui platseeborühmal (vastavalt 4,7% ja 3,5%; vt lõik 4.4). Enamus infektsioone olid kerged või keskmise raskusega, isikud paranesid standardravi esialgse kuuriga ning harva oli tulemuseks dapaglifloosiinravi katkestamine. Infektsioone täheldati sagedamini naistel ning eelneva anamneesiga isikutel oli suurem tõenäosus haigestuda korduvinfektsiooni.

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

DAPA-HF uuringus oli kuseteede tõsiste infektsioonidega patsientide arv 14 (0,6%) dapaglifloosiinirühmas ja 17 (0,7%) platseeborühmas. Viis (0,2%) patsienti katkestas kuseteede tõsiste infektsioonide tõttu ravi nii dapaglifloosiini- kui ka platseeborühmades. DELIVER uuringus oli kuseteede tõsiste infektsioonidega patsientide arv 41 (1,3%) dapaglifloosiini rühmas ja 37 (1,2%) platseeborühmas. Kuseteede tõsiste infektsioonide tõttu katkestasid ravi 13 (0,4%) patsienti dapaglifloosiini rühmas ja üheksa (0,3%) patsienti platseeborühmas.

DAPA-CKD uuringus oli tõsiste kuseteede infektsioonidega patsientide arv dapaglifloosiini rühmas 29 (1,3%) ja platseeborühmas 18 (0,8%). Kuseteede infektsioonide tõttu katkestas ravi 8 patsienti (0,4%) dapaglifloosiini rühmas ja 3 patsienti (0,1%) platseeborühmas. Tõsistest kuseteede infektsioonidest või kuseteede infektsioonide tõttu ravi katkestamisest teatanud ilma suhkurtõveta patsientide arv oli ravirühmade vahel sarnane (6 [0,9%] vs. 4 [0,6%] tõsiste kõrvaltoimete ja 1 [0,1%] vs. 0 ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimete puhul vastavalt dapaglifloosiini ja platseebo rühmades).

Kreatiniinisalduse suurenemine

Kreatiniinisalduse suurenemisega seotud kõrvaltoimed koondati ühte rühma (nt vähenenud kreatiini renaalne kliirens, neerukahjustus, kreatiniinisalduse suurenemine ja glomerulaarfiltratsiooni sisalduse vähenemine). 13 uuringu summeeritud ohutusanalüüsis teatati selle rühma reaktsioonidest 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 ilmnemise seerumi kreatiniinitaseme muutused ≤ 44 mikromooli/l ($\leq 0,5$ mg/dl) baasväärtusest. Kreatiini sisalduse 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.

DAPA-HF ja DELIVER uuringutes vähenes eGFR aja jooksul nii dapaglifloosiini- kui ka platseeborühmades. DAPA-HF uuringus oli esialgne keskmine eGFR vähenemine 4,3 ml/min/1,73 m² dapaglifloosiinirühmas ja 1,1 ml/min/1,73 m² platseeborühmas. 20 kuu täitumisel oli eGFR-i muutus algväärtusest rühmades sarnane: -5,3 ml/min/1,73 m² dapaglifloosiinirühmas ja -4,5 ml/min/1,73 m² platseeborühmas. DELIVER uuringus oli keskmine eGFR vähenemine esimese kuu täitumisel 3,7 ml/min/1,73 m² dapaglifloosiinirühmas ja 0,4 ml/min/1,73 m² platseeborühmas. 24 kuu täitumisel oli eGFR-i muutus algväärtusest rühmadel sarnane: -4,2 ml/min/1,73 m² dapaglifloosiini rühmas ja -3,2 ml/min/1,73 m² platseebo rühmas.

DAPA-CKD uuringus vähenes eGFR aja jooksul nii dapaglifloosiini rühmas kui ka platseeborühmas. Esialgne (14 päeva) keskmine eGFR-i vähenemine oli -4,0 ml/min/1,73 m² dapaglifloosiini rühmas ja -0,8 ml/min/1,73 m² platseeborühmas. 28. kuul oli eGFR-i muutus võrreldes algväärtusega dapaglifloosiini rühmas -7,4 ml/min/1,73 m² ja platseeborühmas -8,6 ml/min/1,73 m².

Lapsed

10-aastaste ja vanemate 2. tüüpi suhkurtõvega laste kliinilises uuringus täheldatud dapaglifloosiini ohutusprofiil (vt lõik 5.1) oli sarnane täiskasvanute uuringutes täheldatuga.

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

Dapaglifloosiinil ei ilmnenud mingit toksilisust tervetel isikutel ühekordsete kuni 500 mg suukaudsete annuste korral (50-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel). Neil isikutel oli glükoos uriinis tuvastatav 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. Hüpotülkeemia esinemissagedus oli sarnane platseebo puhul täheldatuga. Kliinilistes uuringutes, milles manustati kuni 100 mg annuseid üks kord ööpäevas (10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel) 2 nädala jooksul tervetele inimestele ja 2. tüüpi suhkurtõve patsientidele, esines hüpotülkeemiat veidi sagedamini kui platseebo puhul ning see ei olenenud annuse suuruselt. Kõrvaltoimete määrad, sh dehüdratsioon ja hüpotensioon, olid samasugused nagu platseebo puhul ning kliiniliselt olulisi annuse suuruselt olenevaid muutusi laboratoorsetes parameetrites ei esinenud, sh seerumi elektrolüütide ega neerufunktsiooni biomarkerite osas.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT-2) inhibiitorid, ATC-kood: A10BK01

Toimemehhanism

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

SGLT-2 inhibeerimine dapaglifloosiini toimel vähendab glükoosi tagasiimendumist glomerulaarfiltraadist proksimaalses neerutorukese ning samaaegselt väheneb ka naatriumi tagasiimendumine, millest tulenevalt eritatakse glükoosi uriini kaudu ja tekib osmootne diurees. Seega suurendab dapaglifloosiin 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 ning diastoolsele funktsioonile ja mis võib säilitada neerufunktsiooni. Dapaglifloosiini kasulikud toimed südamele ja neerudele ei olene ainult vere glükoosisisalduse langusest ega piirdu ainult suhkurtõvega patsientidega, nagu on näidatud DAPA-HF, DELIVER ja DAPA-CKD uuringutes. Muud toimed hõlmavad hematokriti suurenemist ja kehakaalu langust.

Dapaglifloosiin parandab nii tühja kõhu kui einejärgset glükoosi taset plasmas, vähendades glükoosi renaalset tagasiimendumist, mille tulemuseks on glükoosi eritumine uriini. Sellist glükoosi eritumist (glükoureetilist toimet) täheldatakse pärast esimest annust, see püsib 24-tunnilise annustamisintervalli jooksul ning säilib kogu ravi ajal. Selle mehhanismi abil neerude kaudu eemaldatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosi sisaldusest ja GFR-st. Seega põhjustab dapaglifloosiin väiksema tõenäosusega hüpoglükeemiat vere normaalse glükoosisisaldusega isikutel. Dapaglifloosiin ei häiri normaalse endogeense glükoosi produktsiooni vastusena hüpoglükeemiale. Dapaglifloosiin toimib insuliini sekretsioonist ja toimest sõltumatult. Dapaglifloosiiniga läbiviidud kliinilistes uuringutes on täheldatud homeostaasi mudelis (*homeostatic model assessment*, HOMA) beeta-rakkude funktsiooni paranemist.

SGLT-2 ekspresseerub selektiivselt neerudes. Dapaglifloosiin 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.

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

2. tüüpi suhkurtõbi

Glükeemilise kontrolli parandamine ning kardiovaskulaarse ja renaalse haigestumise ja suremuse vähendamine on 2. tüüpi suhkurtõve ravi lahutamatud osad.

Dapaglifloosiini glükeemilise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks viidi 7056-l 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsiendil läbi neliteist topeltpimedat randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut. Nendes uuringutes raviti dapaglifloosiiniga 4737 patsienti. Kaheteistkümnes uuringus kestis raviperiood 24 nädalat, millest kaheksal uuringul oli pikaajaline jätk, mis ulatus 24-st kuni 80 nädalani (uuringu kogukestus seega kuni 104 nädalat); ühes uuringus kestis raviperiood 28 nädalat; üks uuring kestis 52 nädalat ning sel olid pikaajalised jätkuuringud kestusega 52 ja 104 nädalat (uuringu kogukestus 208 nädalat). Uuringutes oli keskmine suhkurtõve kestus 1,4...16,9 aastat. 50%-l patsientidest esines kerge ja 11%-l mõõdukas neerukahjustus. 51% patsientidest olid mehed, 84% olid valgenahalised, 8% olid asiaadid, 4% olid mustanahalised ning 4% olid muudest rassidest. 81%-l patsientidest oli kehamassiindeks KMI ≥ 27 . Lisaks viidi läbi kaks 12-nädalast kontrollrühmaga uuringut puudulikult kontrollitud 2. tüüpi diabeedi ja kõrgvererõhutõvega patsientidel.

Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuringus (DECLARE) võrreldi 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo toimet kardiovaskulaarsetele ja renaalsetele sündmustele 17 160-l patsiendil, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja kardiovaskulaarne haiguse või see puudus.

Glükokeemiline kontroll

Monoteraapia

Patsientidel, kellel 2. tüüpi diabeet oli ebapiisavalt kontrollitud, viidi dapaglifloosiini ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks läbi topeltpime platseebokontrolliga 24-nädalane (lisaks täiendav jätkuperiood) uuring. Üks kord ööpäevas manustatud dapaglifloosiiniga ravimise tulemuseks oli HbA1c statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 2).

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

Tabel 2. Dapaglifloosiini monoteraapia 24-nädalase platseebokontrolliga uuringu tulemused (LOCF^a)

N ^b	Monoteraapia	
	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo
HbA1c (%)	70	75
Algvärtus (keskmine)	8,01	7,79
Muutus algväärtusest ^c	-0,89	-0,23
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Patsiendid (%), kes saavutasid:		
HbA1c < 7%		
Algväärtusega korrigeeritud	50,8 ^s	31,6
Kehakaal (kg)		
Algvärtus (keskmine)	94,13	88,7
Muutus algväärtusest ^c	-3,16	-2,19
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-0,9 (-2,20; -0,25)	

^a LOCF (Last observation carried forward) Viimase olemasoleva väärtuse ülekandmine;

^b Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid vähemalt ühe annuse topeltpimedas uuringu ravimit 24-nädalasel topeltpimedal perioodil

^c Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise

* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseeboga

§ Sekundaarsete tulemusnäitajate järjestikuse testimisprotseduuri tõttu ei ole hinnatud statistilist olulisust

Täiendav kombinatsioonravi

52-nädalase kestusega, aktiivse kontrolliga mitte-halvemusuuringus (koos 52- ja 104-nädalaste jätkuperioodidega) võrreldi dapaglifloosiini sulfonüüluureaga (glipisiid) lisaravimina metformiinile patsientidel, kellel metformiiniga oli ebapiisav vere glükoosisisalduse kontroll (HbA1c >6,5%...≤10%). Tulemused näitasid glipisiidi rühmaga sarnast keskmist HbA1c sisalduse vähenemist algväärtusest 52. nädalal (tabel 3). 104. ravinädalal oli HbA1c kohandatud keskmine muutus algväärtusest -0,32% dapaglifloosiini rühmas ja -0,14% glipisiidi rühmas. 208. ravinädalal oli HbA1c kohandatud keskmine muutus algväärtusest -0,10% dapaglifloosiini rühmas ja 0,20% glipisiidi rühmas. Dapaglifloosiiniga ravitud rühmas esines 52., 104. ja 208. ravinädalal vähemalt üks hüpoglükeemia juht oluliselt väiksemal arvul patsientidest (vastavalt 3,5%, 4,3% ja 5,0%) kui glipisiidiga ravitud rühmas (vastavalt 40,8%, 47,0% ja 50,0%). 104. ja 208. ravinädalaks oli uuringusse jäänud vastavalt 56,2% ja 39,7% dapaglifloosiini rühma ja 50,0% ja 34,6% glipisiidi rühma 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 (keskmise)	7,69	7,74
Muutus algvaartusest ^c	-0,52	-0,52
Erinevus glipisiid + metformiinist ^c	0,00 ^d	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
Kehakaal (kg)		
Algvaartus (keskmise)	88,44	87,60
Muutus algvaartusest ^c	-3,22	1,44
Erinevus glipisiid + metformiinist ^c	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

^a LOCF (*Last observation carried forward*) viimase olemasoleva väärtuse ülekandmine;

^b Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on registreeritud lähteväärtus ja vähemalt üks mõõtmistulemus pärast ravi alustamist

^c Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise

^d mitte halvem kui glipisiidi + metformiiniga

* p-väärtus < 0,0001

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

Dapaglifloosiini lisamisel kombinatsioonravile glimepiriidi ja insuliiniga püsis 24. nädalal täheldatud HbA1c taseme vähenemine ka 48. nädalal (glimepiriid) ja 104. nädalal (insuliin). Dapaglifloosiini lisamisel sitagliptiinile (koos või ilma metformiinita) 48. nädalal oli korrigeeritud keskmiseks muutuseks algväärtusest vastavalt -0,30% ja 0,38% 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. 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). 104. ravinädalal insuliiniga (koos või ilma täiendavate suukaudsete glükoosisisaldust vähendavate ravimitega) oli HbA1c sisalduse vähenemine järgmine: korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest vastavalt -0,71% ja -0,06% 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. 48. ja 104. ravinädalal püsis algväärtusega võrreldav insuliini annus stabiilsena võrreldes isikutega, keda raviti 10 mg dapaglifloosiiniga keskmiselt 76 RÜ/ööpäevas. 48. ja 104. nädalal oli suurenemine tõus

platseebo rühmas algväärtusest vastavalt 10,5 ja 18,3 RÜ/ööpäevas (keskmised annused vastavalt 84 ja 92 RÜ/ööpäevas). 104. nädalaks oli uuringusse jäänud 72,4% 10 mg dapaglifloosiinrühma ja 54,8% platseeborühma patsientidest.

Tabel 4. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiini või sitagliptiiniga (koos või ilma metformiinita) – platseebokontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF^a)

	Metformiin ¹		DPP-4 inhibiitor (sitagliptiin ²) ± metformiin ¹	
	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Algväärtus (keskmine)	7,92	8,11	7,90	7,97
Muutus algväärtusest ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%				
Korrigeeritud algväärtusega	40,6**	25,9		
Kehakaal (kg)				
Algväärtus (keskmine)	86,28	87,74	91,02	89,23
Muutus algväärtusest ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

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

^a LOCF (*Last observation carried forward*) viimase olemasoleva väärtuse ülekandmine;

^b Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise topeltipimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringu ravimit

^c Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise

* p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + suukaudne glükoosisisaldust vähendav ravim

** p-väärtus < 0,05 võrreldes platseebo + suukaudne glükoosisisaldust vähendav ravim

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

	Kombinatsioonravi			
	Sulfonüüluurea (glimepiriid ¹)		Sulfonüüluurea + metformiin ²	
	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo	Dapaglifloosiin 10 mg	Platseebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Algväärtus (keskmine)	8,07	8,15	8,08	8,24
Muutus algväärtusest ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Korrigeeritud algväärtusega	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Kehakaal (kg) (LOCF)^d				
Algväärtus (keskmine)	80,56	80,94	88,57	90,07
Muutus algväärtusest ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Erinevus platseebost ^c (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹Glimepiriid 4 mg/ööpäevas; ²metformiin (koheselt või prolungeeritult vabanev) ≥1500 mg/ööpäevas pluss maksimaalne talutav annus, mis peab olema vähemalt pool sulfonüüluurea maksimaalsest annusest vähemalt 8 nädalat enne uuringuga liitumist.

^a Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on registreeritud lähteväärtus ja vähemalt üks mõõtmistulemus pärast ravi alustamist.

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

^c Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmine

^d LOCF (*Last observation carried forward*) viimase olemasoleva väärtuse ülekandmine

^eLRM: (*Longitudinal repeated measures analysis*) Longitudinaalne korduvmõõtmise analüüs

*p-väärtus < 0,0001 võrreldes platseebo + suukaudne glükoosisaldust vähendav ravim

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

Parameeter	Dapaglifloosiin 10 mg + insuliin ± suukaudsed glükoosisisaldust vähendavad ravimid ²	Platseebo + insuliin ± suukaudsed glükoosisisaldust vähendavad ravimid ²
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 (TÜ)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

^a LOCF (*Last observation carried forward*) viimase olemasoleva väärtuse ülekandmine;

^b Kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid lühiajalise toetlperimeda perioodi jooksul vähemalt ühe annuse uuringu ravimit

^c Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise ja suukaudse glükoosisisaldust vähendava ravimi kasutamine

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

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

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

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

Kombinatsioon meformiiniga ravi mittesaanud patsientidel

1236 ravi mittesaanud patsienti ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeediga (HbA1c ≥ 7,5% ja ≤ 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 märkimisväärtset paranemist HbA1c sisalduses võrreldes kummagi komponendiga eraldi (tabel 7) ja viis suuremale paastu-plasmaglükoosi (FPG) sisalduse vähenemisele (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)

	Dapaglifloosiin 10 mg +	Dapaglifloosiin 10 mg	Metformiin
Parameeter	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: (*Last observation carried forward*) viimase olemasoleva väärtuse (enne päästetud patsientide päästmist) ülekandmine.

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

^cVähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmine.

*p-väärtus <0.0001.

Kombineeritud ravi prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga

28 nädalat kestnud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga 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 monoteeraapiaga (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 monoteeraapiat saanute ravirühmades (Tabel 8).

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

Parameeter	Dapagliflosiin 10 mg QD + prolongeeritult vabastatav eksenatiid 2 mg QW	Dapagliflosiin 10 mg QD + platseebo QW	Prolongeeritult vabastatav eksenatiid 2 mg QW + platseebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Algne (keskmine)	9,29	9,25	9,26
Muutus võrreldes algsega ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Kombinatsiooni ja üksiku ravimi vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Kehakaal (kg)			
Algne (keskmine)	92,13	90,87	89,12
Muutus võrreldes algsega ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Kombinatsiooni ja üksiku ravimi vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

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

^aVähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 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%), nädal 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 enneagset katkestamist.

Paastu-plasmaglükoos

10 mg dapagliflosiini monoterapiaga või metformiinile, glimepiriidile, metformiinile ja sulfonüüluureale, sitagliptiinile (koos või ilma metformiinita) või insuliinile lisatud dapagliflosiiniga kaasnes statistiliselt oluline FPG sisalduse vähenemine (-1,90...-1,20 mmol/l [-34,2...-21,7 mg/dl]), võrreldes platseeboga (-0,33...0,21 mmol/l [-6,0...3,8 mg/dl]). Toimet täheldati ravi 1. nädalal ning see säilis uuringutes, mida pikendati 104. nädalani.

Kombineeritud ravi 10 mg dapagliflosiini ja prolongeeritult vabastatava eksenatiidiga vähendas oluliselt plasma FPG sisaldust 28. nädalal: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), võrreldes dapagliflosiini monoterapiaga tulemusega -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl; p < 0,001) ja eksenatiidi monoterapiaga 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 dapagliflosiiniga 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 glimepiriidile lisatud 10 mg dapaglifloosiiniga andis 24. nädalal tulemuseks statistiliselt olulise vere glükooosisalduse vähenemise, mõõdetud 2 tundi pärast einet, mis püsis kuni 48. nädalani.

Ravi sitagliptiinile lisatud 10 mg dapaglifloosiiniga (koos või ilma metformiiniga) andis 24. nädalal tulemuseks vere glükooosisalduse 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 glükooosisaldust 28. nädalal võrreldes kummagi ravimi monoteraapiaga.

Kehakaal

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

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

Kombineeritud ravi 10 mg dapaglifloosiini ja prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga langetas patsientide kehakaalu oluliselt võrreldes kummagi ravimi monoteraapiaga (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. Magnetresonantsuuringus ilmnes 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 platseebo rühmas 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 ($-4,3$ mmHg) võrreldes dapaglifloosiini monoteraapia ($-1,8$ mmHg; $p < 0,05$) ja eksenatiidi monoteraapia tulemusega ($-1,2$ mmHg; $p < 0,01$).

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 platseebo. 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 ($p < 0,05$).

Glükeemiline kontroll mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel, kroonilise neeruhaiguse raskusaste 3A (eGFR $\geq 45 \dots < 60$ ml/min/1,73 m²)

Dapaglifloosiini efektiivsust hinnati spetsiaalses uuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli $\geq 45 \dots < 60$ 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 metformiinvesinikkloriid 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.

* $p < 0,001$.

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

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

Kardiovaskulaarsed ja renaalsed tulemusnäitajad

DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) uuring oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimendatud 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 järgnevast: düslipideemia, hüpertensioon või suitsetamine) või diagnoositud kardiovaskulaarne haigus.

17160-st randomiseeritud patsiendist 6974-l (40,6%) oli diagnoositud kardiovaskulaarne haigus ja 10186-l (59,4%) mitte. 8582 patsienti randomiseeriti saama 10 mg dapaglifloosiini ja 8578 platseebot ning neid jälgimise mediaan oli 4,2 aastat.

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

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

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

Esmased liitlulemusnäitajad olid aeg esimese kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või isheemilise insuldini (MACE) ja aeg esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarse surmani. Teised tulemusnäitajad olid renaalne liitlulemusnäitaja ja kõikidel põhjustel suremus.

Tõsised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

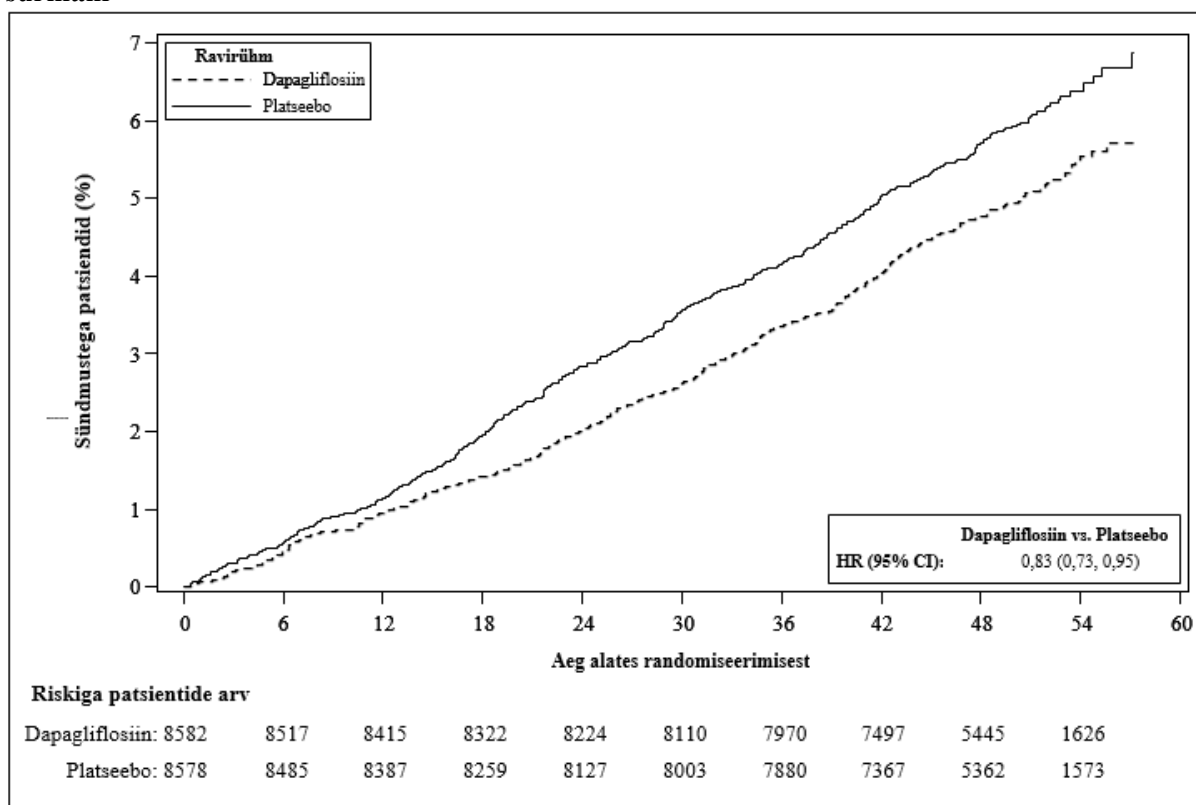
10 mg dapaglifloosiin oli kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti või isheemilise insuldi liitlulemusnäitaja suhtes platseeboga samaväärne (ühepoolne $p < 0,001$).

Südamepuudulikkus või kardiovaskulaarne surm

10 mg dapaglifloosiin oli südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või kardiovaskulaarse surma liitlulemusnäitaja suhtes parem kui platseeb (joonis 1). Ravitoime erinevuse tingisid hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu, kuid mitte kardiovaskulaarsed surmad (joonis 2).

Dapaglifloosiini ravikasulikkust 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

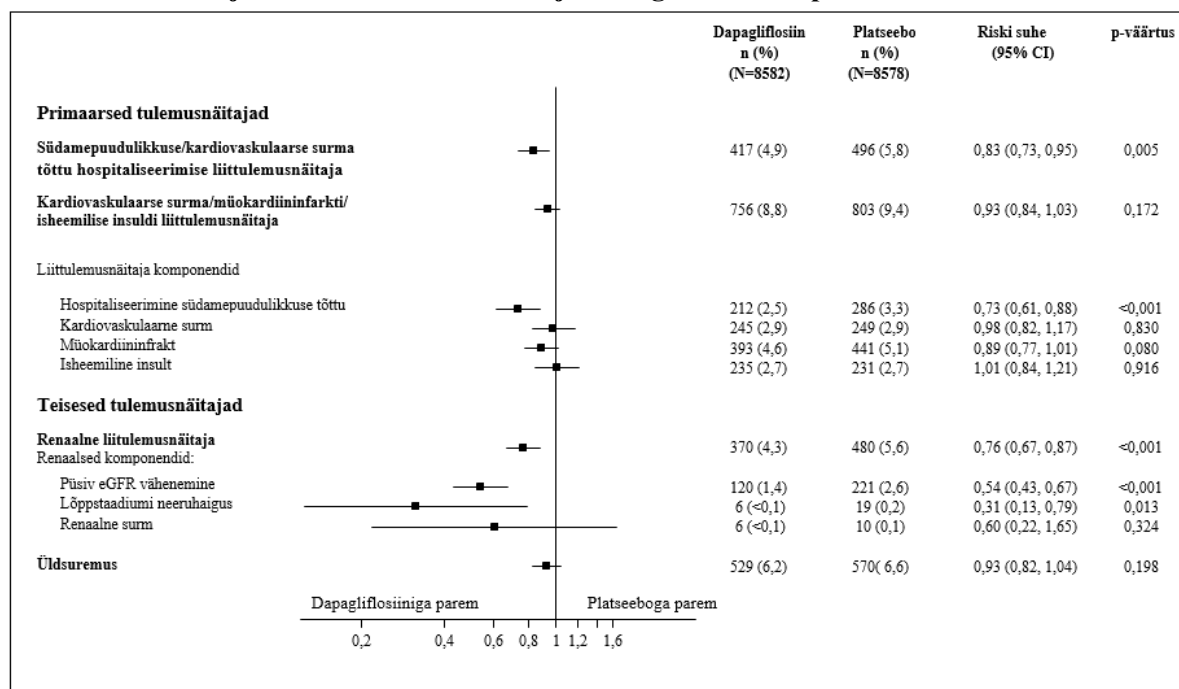


Riskiga patsientide arv (*patients at risk*) on arvestatud perioodi alguses.

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 renaalset liitlulemusnäitajat ja üldsuremust.

Joonis 2. Esmaste ja teiseste liitlulemusnäitajate ning nende komponentide ravitoimed



Renaalne liitlulemusnäitaja: püsiv kinnitatud eGFR-i vähenemine $\geq 40\%$ kiiruseni < 60 ml/min/1,73 m² ja/või lõppstaadiumi neeruhaigus (dialüüs ≥ 90 päeva või neerusiirdamine, püsiv kinnitatud eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) 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 (HR) oli 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dapaglifloziini puhul võrreldes platseeboga.

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

Südamepuudulikkus

DAPA-HF uuring: vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus (LVEF $\leq 40\%$)

„Dapagliflozin ja tõsiste kõrvaltoimete ennetamine südamepuudulikkuse korral“ (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltblinditud platseebokontrolliga uuring südamepuudulikkusega patsientidel (New Heart Association [NYHA] funktsionaalse klassiga II...IV), kellel oli vähenenud väljutusfraktsioon (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon [LVEF] $\leq 40\%$), et hinnata dapaglifloziini toimet võrreldes platseeboga lisatuna olamasolevale standardravile kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse süvenemise osas.

4744 patsiendist randomiseeriti 2373 patsienti saama dapaglifloziini annuses 10 mg ja 2371 patsienti platseebot ning jälgimise mediaanne aeg oli 18 kuud. Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 66 aastat, 77% olid mehed.

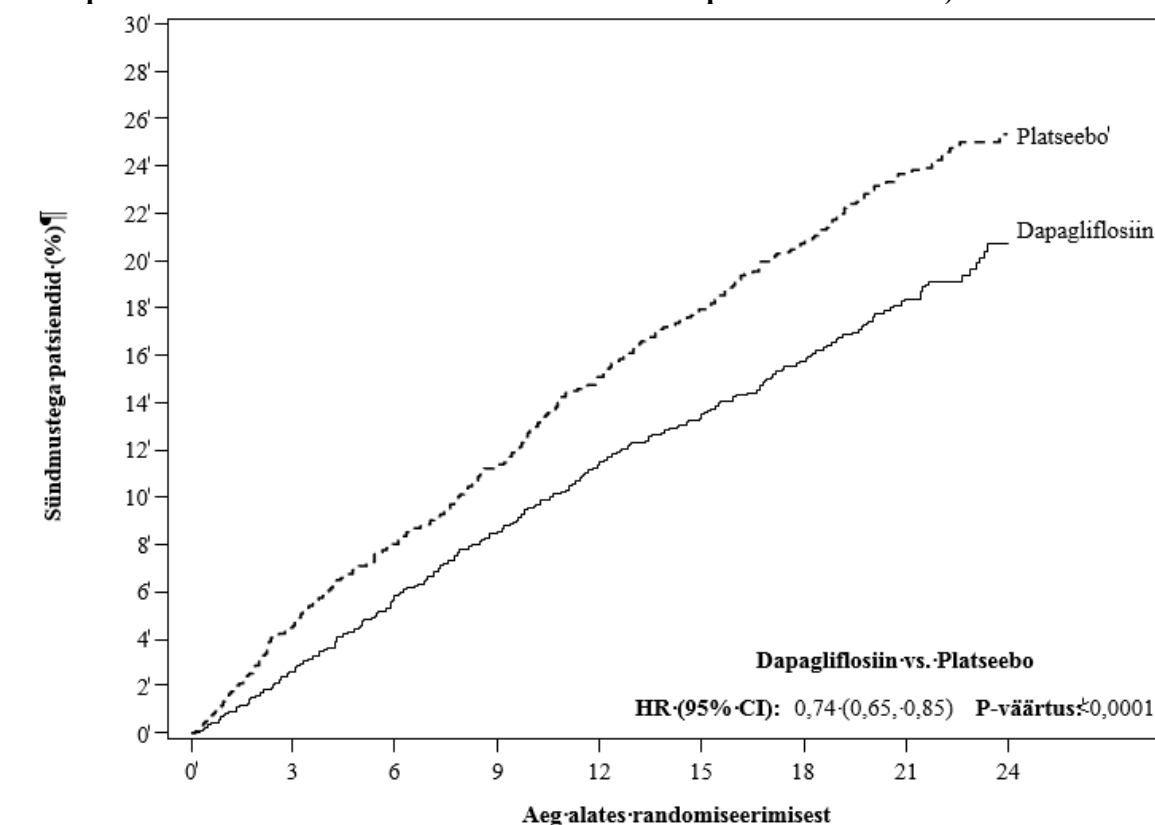
Uuringu alguses oli 67,5% patsientidest klassifitseeritud NYHA II klassi, 31,6% III klassi ja 0,9% IV klassi, mediaan-LVEF oli 32%, 56% südamepuudulikkusest oli isheemiline, 36% oli mitteisheemiline ning 8% oli teadmata etioloogiaga. Mõlemas ravirühmas oli 42%-l patsientidest anamneesis 2. tüüpi suhkurtõbi ning täiendavalt klassifitseeriti mõlemas rühmas 3% patsientidest kui 2. tüüpi suhkurtõvega, see põhines HbA1c $\geq 6,5\%$ näidul uuringusse kaasamise ja randomiseerimise hetkel. Patsiendid said standardset ravi; 94% patsientidest raviti ACE-i, ARB või angiotensiini reptseptori-neprilüsiini inhibiitoritega (ARNI, 11%), 96% beetablokaatoritega, 71% mineralokortikoidretseptori antagonistidega (MRA), 93% diureetikumidega ja 26% patsientidest raviti implanteeritavate seadmetega (defibrillaatori funktsiooniga).

Uuringusse haarati patsiendid, kellel oli $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² kaasamise hetkel. Keskmine $eGFR$ oli 66 ml/min/1,73 m², 41%-l patsientidest oli $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² ja 15%-l oli $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m².

Kardiovaskulaarne surm ja südamepuudulikkuse süvenemine

Esmase liitlulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma ennetamise, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või südamepuudulikkuse tõttu erakorralise visiidi) suhtes oli dapaglifloosin parem kui platseebo (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Toime avaldus varakult ja püsis kogu uuringu jooksul (joonis 3).

Joonis 3. Aeg esmase liitlulemusnäitajani (kardiovaskulaarne surm, hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu või erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu)



Riskiga patsiendid

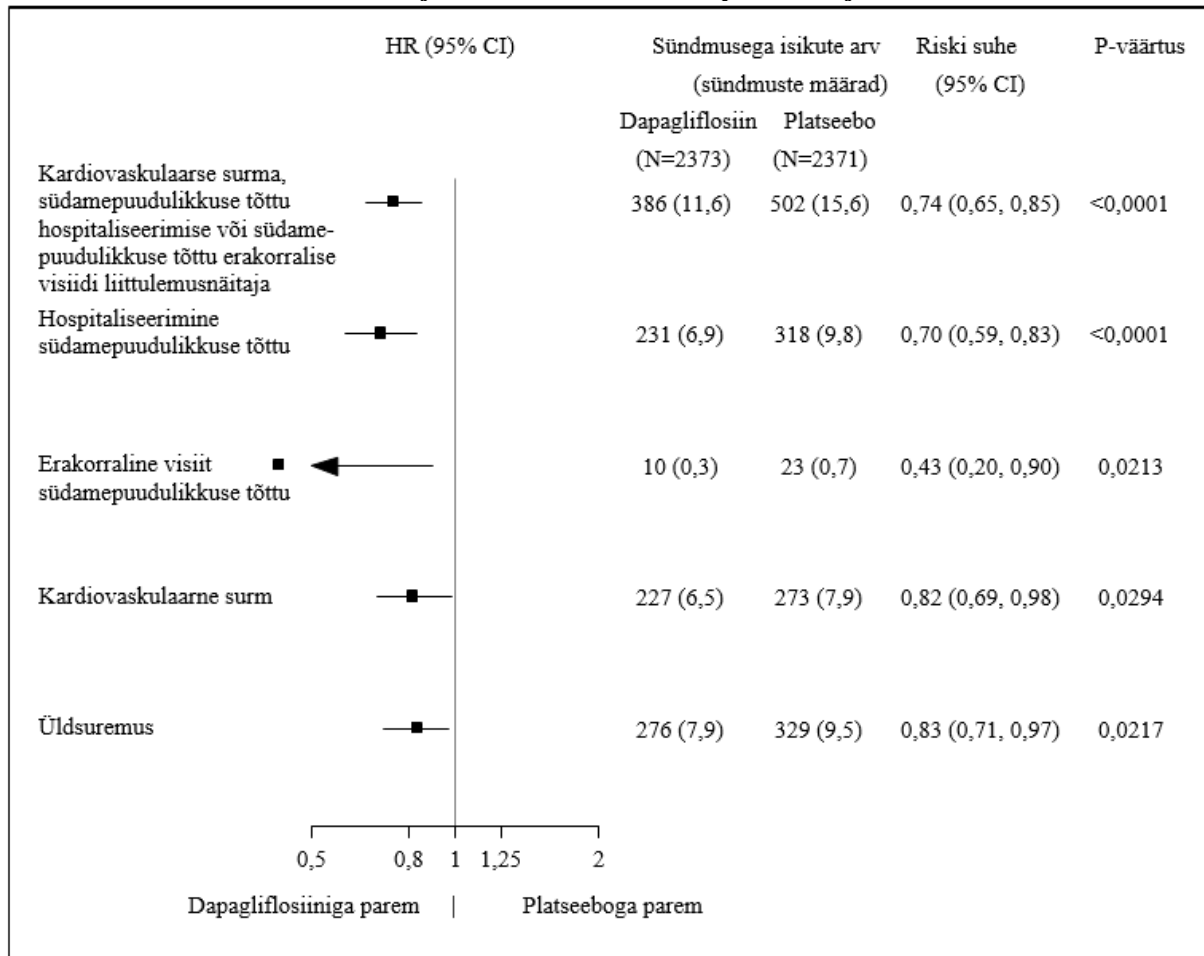
Dapaglifloosin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Platseebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu määratleti kui erakorraline, planeerimata arstivisiit nt erakorralise meditsiini osakonnas, mistõttu vajati ravi südamepuudulikkuse süvenemise tõttu (mitte ainult suukaudsete diureetikumide annuse suurendamist).

Riskiga patsientide arv on toodud perioodi alguse kohta.

Kõik kolm esmase liitlulemusnäitaja komponenti eraldi mõjutasid ravitoimet (joonis 4). Erakorralisi visiite südamepuudulikkuse tõttu oli vähe.

Joonis 4. Esmase liitlulemusnäitaja ravitoimed, selle komponendid ja üldsuresus



Erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu määratleti kui erakorraline, planeerimata arstivisiit nt erakorralise meditsiini osakonnas, mistõttu vajati ravi südamepuudulikkuse süvenemise tõttu (mitte ainult suukaudsete diureetikumide annuse suurendamist).

Üksiku komponendi sündmuste arv on tegelikult esinenud esmaste sündmuste arv iga komponendi kohta ja seda ei summeerita liitlulemusnäitaja sündmuste arvaks.

Sündmuste määrad on toodud kui sündmusega isikute arv 100 patsiendiaasta kohta järelkontrolli perioodil.

Üksiku komponendi p-väärtused ja suremus kõigil põhjustel on nominaalsed.

Dapagliflosiin vähendas ka hospitaliseerimiste koguarvu südamepuudulikkuse tõttu (esmased ja korduvad) ning kardiovaskulaarse surma juhtumeid; dapagliflosiinirühmas esines 567 juhtumit vs. 742 juhtumit platseeborühmas (suhtarv 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; $p = 0,0002$).

Dapagliflosiinravi kasulikkust täheldati südamepuudulikkusega patsientidel 2. tüüpi suhkurtõvega ja ilma selleta. Dapagliflosiiniga vähenes esmase liitlulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse süvenemise) esinemine HR-iga 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) suhkurtõvega patsientidel ja 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) ilma suhkurtõveta patsientidel.

Dapagliflosiini ravikasulikkus võrreldes platseeboga esmase tulemusnäitaja osas oli sarnane ka teistes põhilistes alarühmades, sh kaasneva südamepuudulikkuse ravi, neerufunktsiooni (eGFR), vanuse, soo ja piirkonna järgi.

Patsiendi teatatud tulemusnäitaja – südamepuudulikkuse sümptomid

Dapagliflosiini ravitoimet südamepuudulikkuse sümptomite suhtes hinnati küsimustiku *Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-TSS) põhjal, millega kvantifitseeritakse südamepuudulikkuse sümptomite esinemissagedust ja raskusastet, sh väsimus, perifeersed tursed, düspnoe ja ortopnoe. Tulemus jääb vahemikku 0 kuni 100 ning suurem punktitulemus tähendab paremat tervislikku seisundit.

Dapaglifloosinravigi täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist ravikasulikkust võrreldes platseeboga südamepuudulikkuse sümptomite osas, mida mõõdeti kui muutust algväärtusest kaheksandaks kuuks KCCQ-TSS küsimustiku põhjal (tulemuslikkuse määr 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Tulemuste suhtes olid olulised nii sümptomite esinemissagedus kui ka raskusaste. Kasulikkust täheldati nii südamepuudulikkuse sümptomite paranemise kui ka sümptomite halvenemise ennetamise osas.

Ravivastuse analüüsis oli kliiniliselt olulise paranemisega patsientide osakaal (KCCQ-TSS muutusega algväärtusest kaheksandaks kuuks, mida määratleti kui viiepunktiline või suurem muutus) suurem dapaglifloosiini rühmas võrreldes platseeboga. Kliiniliselt olulise halvenemisega patsientide osakaal, mida määratleti kui viiepunktiline või suurem muutus, oli väiksem dapaglifloosiini ravirühmas võrreldes platseeboga. Dapaglifloosiini täheldatud kasulikkus püsis ka rangemate piirväärtuste rakendamisel suurema kliiniliselt olulise muutuse nimel (tabel 10).

Tabel 10. KCCQ-TSS põhjal kliiniliselt olulise paranemisega ja halvenemisega patsientide arv ja protsent kaheksandaks kuuks

Muutus algväärtusest 8. kuuks:	Dapaglifloosin 10 mg n ^a = 2086	Platseebo n ^a = 2062		
<i>Paranemine</i>	n (%) paranenud ^b	n (%) paranenud ^b	Šansside suhe ^c (95% CI)	p- väärtus ^f
≥ 5 punkti	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punkti	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punkti	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Halvenemine</i>	n (%) halvenenud ^d	n (%) halvenenud ^d	Šansside suhe ^e (95% CI)	p- väärtus ^f
≥ 5 punkti	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punkti	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Uuritud KCCQ-TSS patsientide arv või enne kaheksandat kuud surnute arv.

^b Patsientide arv, kellel täheldati paranemist vähemalt 5, 10 või 15 punkti algväärtusest. Patsiendid, kes surid enne ettenähtud ajapunkti, loeti mitteparanenuks.

^c Paranemise puhul on šansside suhe väärtuses > 1 dapaglifloosin 10 mg kasuks.

^d Patsientide arv, kellel täheldati halvenemist vähemalt 5 või 10 punkti algväärtusest. Patsiendid, kes surid enne ettenähtud ajapunkti, loeti halvenenuks.

^e Halvenemise korral on šansside suhe väärtuses < 1 dapaglifloosin 10 mg kasuks.

^f p-väärtused on nominaalsed.

Nefropaatia

Renaalse liittulemusnäitajaga oli vähe sündmusi (kinnitatud püsiv $\geq 50\%$ eGFR-i vähenemine, ESKD, või renaalne surm); dapaglifloosiinirühmas oli nende esinemissagedus 1,2% ja platseeborühmas 1,6%.

DELIVER uuring: südamepuudulikkus säilinud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga $> 40\%$

„Dapaglifloosiini hindamine säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientide elukvaliteedi parandamisel“ (*Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure, DELIVER*) oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga uuring ≥ 40 -aastastel südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA funktsionaalse klassiga II...IV), kellel oli säilinud väljutusfraktsioon (LVEF $> 40\%$) ja

tõestatud struktureaalne südamehaigus, et hinnata dapaglifloosiini toimet võrreldes platseeboga kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse süvenemise osas.

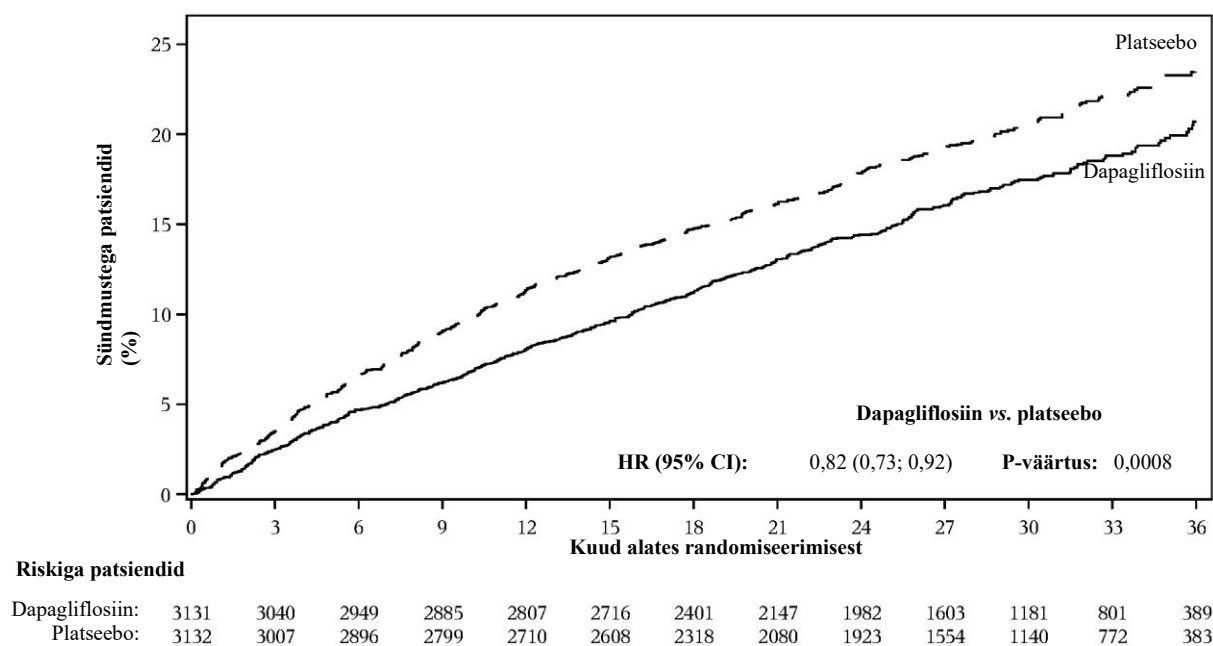
6263 patsiendist randomiseeriti 3131 patsienti saama dapaglifloosiini annuses 10 mg ja 3132 patsienti platseebot ning jälgimise mediaanne aeg oli 28 kuud. Uuringusse kaasati 654 (10%) subakuutse südamepuudulikkusega patsienti (määratletud kui hospitaliseerimise jooksul või 30 päeva jooksul pärast haiglast välja kirjutamist randomiseeritud patsiendid). Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 72 aastat ja 56% olid mehed.

Uuringu alguses oli 75% patsientidest klassifitseeritud NYHA II klassi, 24% III klassi ja 0,3% IV klassi. Mediaan-LVEF oli 54%, 34%-l patsientidest oli LVEF $\leq$ 49%, 36%-l oli LVEF 50...59% ja 30%-l patsientidest oli LVEF $\geq$ 60%. Mõlemas ravirühmas oli 45%-l patsientidest anamneesis 2. tüüpi suhkurtõbi. Uringueelne ravi hõlmas muu hulgas AKE inhibiitoreid / angiotensiinireseptori blokaatoreid / angiotensiinireseptori-nepirilüsiini inhibiitorit (77%), beetablokaatoreid (83%), diureetikume (98%) ja mineralokortikoidireseptori antagonistide (43%).

Keskmine eGFR oli 61 ml/min/1,73 m², 49%-l patsientidest oli eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 23%-l oli eGFR < 45 ml/min/1,73 m² ja 3%-l oli eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Esmase liitluse näitaja (kardiovaskulaarne surm, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine või erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu) vähendamise suhtes oli dapaglifloosin parem kui platseebo (HR 0,82 [95% CI 0,73; 0,92], p = 0,0008) (joonis 5).

Joonis 5. Aeg esmase liitluse näitajani (kardiovaskulaarne surm, hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu või erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu)

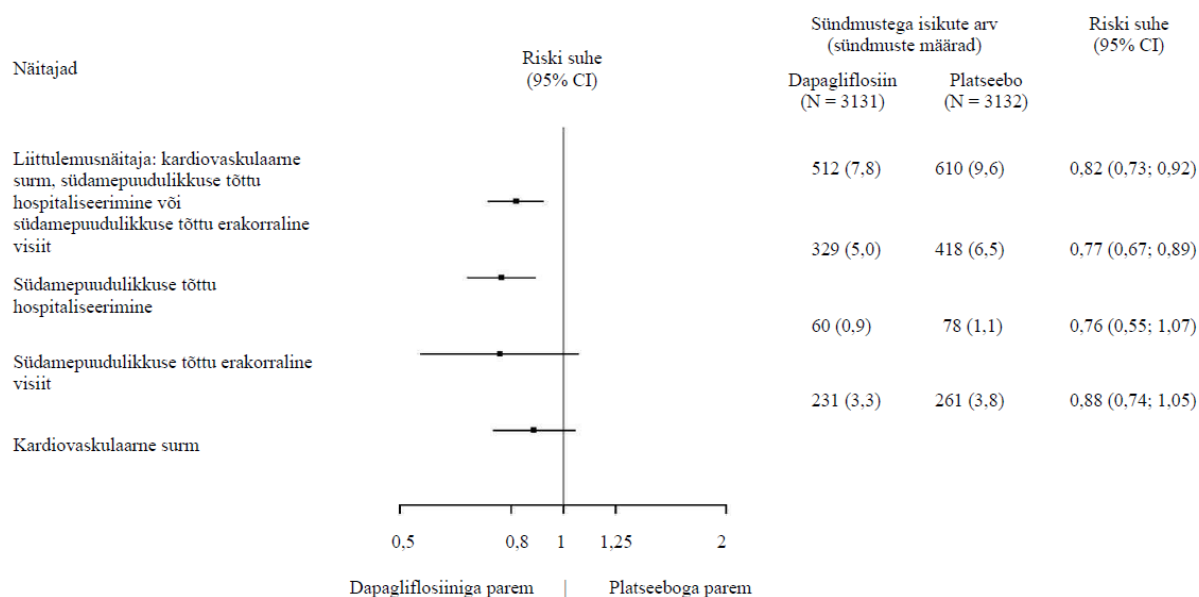


Erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu määratleti kui erakorraline, planeerimata arstivisiit nt erakorralise meditsiini osakonnas, mistõttu vajati ravi südamepuudulikkuse süvenemise tõttu (mitte ainult suukaudsete diureetikumide annuse suurendamist).

Riskiga patsientide arv on toodud perioodi alguse kohta.

Joonisel 6 on toodud kolme esmase liitluse näitaja komponendi mõju ravitoimele.

Joonis 6. Esmase liitlülumnsnäitaja ravitoimed ja selle komponendid



Erakorraline visiit südamepuudulikkuse tõttu määratleti kui erakorraline, planeerimata, arstivisiit, nt erakorralise meditsiini osakonnas, mistõttu vajati ravi südamepuudulikkuse süvenemise tõttu (mitte ainult suukaudsete diureetikumide annuse suurendamist).

Üksiku komponendi sündmuste arv on tegelikult esinenud esmaste sündmuste arv iga komponendi kohta ja seda ei summeerita liitlülumnsnäitaja sündmuste arvaks.

Sündmuste määrad on toodud kui sündmusega isikute arv 100 patsiendiaasta kohta järelkontrolli perioodil.

Siinkohal toodud esmase tülumnsnäitaja komponenti kardiovaskulaarne surm analüüsiiti ka vormikohase esmast liiki veakontrolli teisese tülumnsnäitajana.

Dapaglifloziin oli parem kui platseebo südamepuudulikkuse juhtumite koguarvu (määratletud kui esmased ja korduvad hospitaliseerimised või erakorralised visiitid südamepuudulikkuse tõttu) ja kardiovaskulaarse surma vähendamise osas; dapaglifloziini ravirühmas oli 815 juhtumit võrreldes 1057 juhtumiga platseebo ravirühmas (suhtarv 0,77 [95% CI 0,67; 0,89]; $p = 0,0003$).

Esmase tülumnsnäitaja osas täheldati dapaglifloziini ravikasulikkust võrreldes platseeboga LVEF $\leq 49\%$, 50...59% ja $\geq 60\%$ patsientide alarühmades. Toimed olid sarnased ka teistes põhilistes alarühmades, sh vanuse, soo, NYHA klassi, B-tüüpi natriureetilise peptiidi sisalduse, subakuutse seisundi ja 2. tüüpi suhkurtõve seisundi järgi.

Patsiendi teatatud tülumnsnäitaja – südamepuudulikkuse sümptomid

Ravi dapaglifloziiniga andis südamepuudulikkuse sümptomite korral statistiliselt olulise kasu võrreldes platseeboga, mida mõõdeti kui muutust algväärtusest kaheksandaks kuuks KCCQ-TSS küsimustiku põhjal (tülumnslikkuse määr 1,11 [95% CI 1,03; 1,21]; $p = 0,0086$). Tülumnsuste suhtes olid olulised nii sümptomite esinemissagedus kui ka raskusaste.

Ravivastuse analüüsis oli kliiniliselt mõõduka (≥ 5 punkti) või olulise (≥ 14 punkti) halvenemisega patsientide osakaal, mida mõõdeti KCCQ-TSS muutusega algväärtusest kaheksandaks kuuks, väiksem dapaglifloziini ravirühmas; 24,1% dapaglifloziini saavatest patsientidest võrreldes 29,1% platseebot saavate patsientidega koges mõõdukat kliinilist halvenemist (šansside suhe 0,78 [95% CI 0,64; 0,95]) ning 13,5% dapaglifloziini saavatest patsientidest võrreldes 18,4% platseebot saavate patsientidega koges olulist kliinilist halvenemist (šansside suhe 0,70 [95% CI 0,55; 0,88]). Kliiniliselt väikese kuni mõõduka (≥ 13 punkti) või olulise (≥ 17 punkti) kliinilise paranemisega patsientide osakaal ei erinenud ravirühmade vahel.

Südamepuudulikkus DAPA-HF ja DELIVER uuringutes

DAPA-HF ja DELIVER uuringute summeeritud analüüsis oli liitlülumnsnäitaja kardiovaskulaarse surma ennetamise, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või südamepuudulikkuse tõttu

erakorralise visiidi suhtes dapagliflosiini HR võrreldes platseeboga 0,78 (95% CI 0,72; 0,85), $p < 0,0001$. Ravitoime oli sarnane kogu LVEF vahemikus, ilma LVEF-i poolse toime vähendamiseta.

DAPA-HF ja DELIVER uuringute eelnevalt määratletud summeeritud analüüsis vähendas dapagliflosiin kardiovaskulaarse surma tekkeriski võrreldes platseeboga (HR 0,85 [95% CI 0,75; 0,96], $p = 0,0115$). Toime suhtes olid olulised mõlemad uuringud.

Neeruhaigus

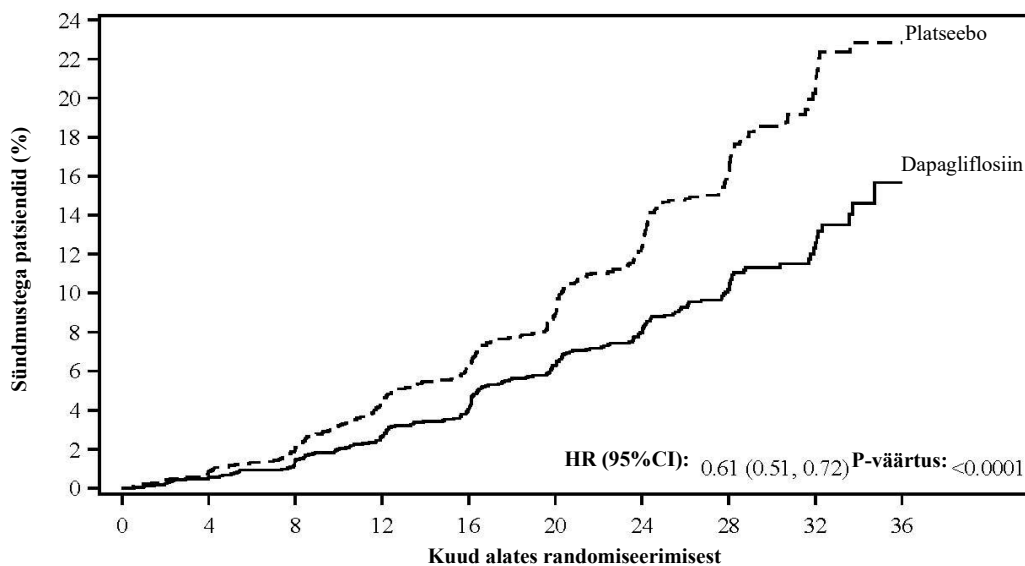
DAPA-CKD (*The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*; uuring, mis hindab dapagliflosiini toimet renaalsetele tulemusnäitajatele ja kardiovaskulaarsele suremusele kroonilise neeruhaigusega patsientidel) oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR oli ≥ 25 kuni ≤ 75 ml/min/1,73 m² ja esines albuminuuria (UACR ≥ 200 ja ≤ 5000 mg/g), et kindlaks määrata standardravile lisatud dapagliflosiini toime võrreldes platseeboga eGFR-i püsiva $\geq 50\%$ vähenemise, lõppstaadiumi neeruhaiguse (ESKD) (defineeritakse kui püsivat eGFR-i < 15 ml/min/1,73 m², pikaajalist dialüüsravi või neerusiirdamist), kardiovaskulaarse või renaalse surma liittulemusnäitaja esinemissagedusele.

4304 patsiendist 2152 randomiseeriti saama dapagliflosiini 10 mg ja 2152 platseebot ning nende jälgimisaja mediaan oli 28,5 kuud. Ravi jätkati, kui eGFR vähenes uuringu jooksul alla 25 ml/min/1,73 m², ning ravi võidi jätkata juhtudel, kui vajalikuks osutus dialüüs.

Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 61,8 aastat, 66,9% olid mehed. Ravieelselt oli keskmine eGFR 43,1 ml/min/1,73 m² ja UACR-i mediaan 949,3 mg/g, 44,1%-l patsientidest oli eGFR 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m² ja 14,5%-l oli eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 67,5%-l patsientidest oli 2. tüüpi suhkurtõbi. Patsiendid said standardravi; 97,0% patsientidest said ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKEi) või angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

Uuring lõpetati ennetähtaegselt efektiivsuse kindlakstegemise järgselt enne kavandatud analüüsi sõltumatu andmekontrolli kogu soovitusel põhjal. Dapagliflosiin oli parem platseebost esmase liittulemusnäitaja (eGFR-i püsiv $\geq 50\%$ vähenemine, lõppstaadiumi neeruhaiguse teke, kardiovaskulaarne või renaalne surm) ennetamisel. Esmase liittulemusnäitaja esmakordse tekkeni kulunud aja Kaplan-Meieri graafiku põhjal ilmnes ravitoime alates 4. kuust ja püsis kuni uuringu lõpuni (joonis 7.)

Joonis 7. Aeg esmase liitlulemusnäitaja (eGFR-i püsiv $\geq 50\%$ vähenemine, lõppstaadiumi neeruhaigus, kardiovaskulaarne või renaalne surm) esmakordse tekkeni



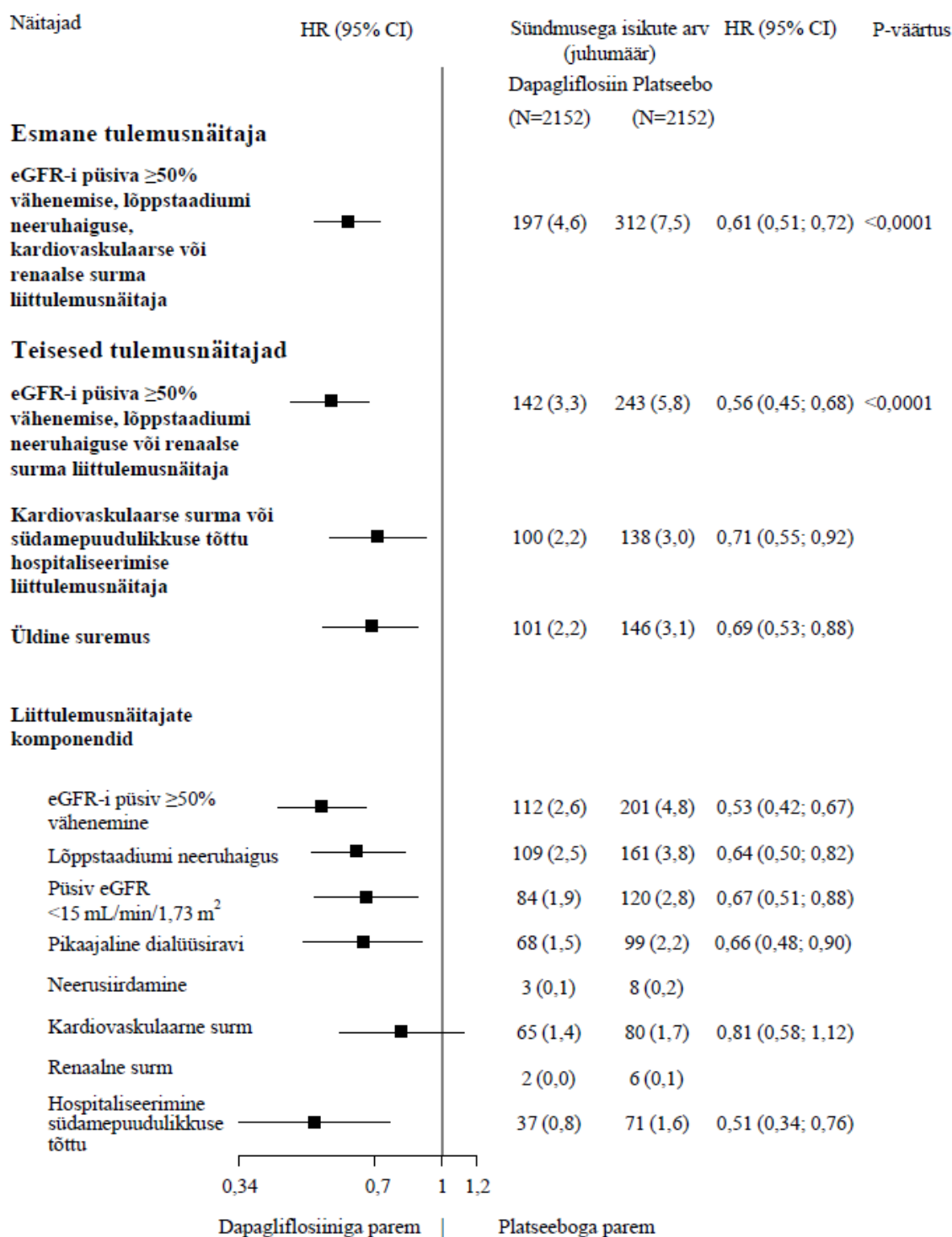
Riskiga patsiendid

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Platseebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Riskiga patsientide arv on toodud perioodi alguse kohta.

Esmase liitlulemusnäitaja kõik neli komponenti eraldi mõjutasid ravitoimet. Dapagliflozin vähendas ka eGFR-i püsiva $\geq 50\%$ vähenemise, lõppstaadiumi neeruhaiguse või renaalse surma liitlulemusnäitaja ning kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise liitlulemusnäitaja esinemissagedust. Ravi dapagliflosiiniga parandas kroonilise neeruhaigusega patsientide üldist elulemust koos üldise suremuse olulise vähenemisega (joonis 8).

Joonis 8: Ravitoimed esmase ja teiseste liittulemusnäitajate, nende üksikkomponentide ja üldise suremuse põhjal



Üksikkomponentide esmakordsete juhtude arv on esmakordsete juhtude tegelik arv iga komponendi puhul ning neid ei liideta kokku suurendamaks liittulemusnäitaja juhtude arvu.

Juhumäärad on toodud juhuga patsientide arvuna 100 patsiendiaasta kohta.

Riskitiheduste suhte näitajad ei ole toodud alarühmade kohta, kus on kokku vähem kui 15 juhtu, mõlemad harud liidetud.

Dapaglifloosiinravist saadav kasu oli sarnane 2. tüüpi suhkurtõvega ja ilma suhkurtõveta kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Dapaglifloosiin vähendas esmase liittulemusnäitaja (eGFR-i püsiv $\geq 50\%$ vähenemine, lõppstaadiumi neeruhaiguse teke, kardiovaskulaarne või renaalne surm) esinemust HR-iga 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja 0,50 (95% CI 0,35; 0,72) ilma suhkurtõveta patsientidel.

Dapaglifloosinravist saadav kasu võrreldes platseeboga esmasele tulemusnäitajale oli samuti teistes põhilistes alamrühmades (sh eGFR, vanus, sugu ja piirkond) sarnane.

Lapsed

2. tüüpi suhkurtõbi

Kliinilises uuringus, kus osalesid 10...24-aastased 2. tüüpi suhkurtõvega lapsed ja noorukid, randomiseeriti 39 patsienti saama 10 mg dapaglifloosiini ja 33 platseebot täiendava ravina lisaks metformiini, insuliini või metformiini ja insuliini kombinatsioonile. Randomiseerimise ajal olid 74% patsientidest vanuses alla 18 aasta. HbA1c kohandatud keskmine muutus ravi algusest kuni 24. nädalani oli dapaglifloosiini puhul -0,75% (95% CI -1,65; 0,15) võrreldes platseeboga. Alla 18-aastaste vanuserühmas oli dapaglifloosiini puhul HbA1c kohandatud keskmine muutus võrreldes platseeboga -0,59% (95% CI -1,66; 0,48). ≥ 18 -aastaste vanuserühmas oli HbA1c keskmine muutus algväärtusest -1,52% dapaglifloosiini rühmas (n=9) ja 0,17% platseeborühmas (n=6). Efektiivsus ja ohutus olid sarnased dapaglifloosiiniga ravitud täiskasvanute populatsioonis täheldatuga. Ohutus ja talutavus leidsid täiendavalt kinnitust 28-nädalases ohutuse jätku-uuringus.

Südamepuudulikkus ja krooniline neeruhaigus

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada dapaglifloosiiniuuringute tulemused kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamiseks ja kroonilise neeruhaiguse raviks kõigi laste alarühmade kohta (teavet kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendus dapaglifloosin 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_{τ} vastavalt 158 ng/ml ja 628 ng h/ml. Dapaglifloosiini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 10 mg annuse manustamist on 78%. Rasvarikka toidu manustamine vähendas dapaglifloosiini C_{max} kuni 50% võrra ja pikendas T_{max} ligikaudu 1 tunni võrra, kuid ei muutnud AUC -d, võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Seega tohib dapaglifloosiini manustada kas koos toiduga või ilma.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Dapaglifloosin metaboliseerib ulatuslikult, peamiselt dapaglifloosin 3-O-glükuroniidiks, mis on inaktiivne metaboliit. Dapaglifloosin 3-O-glükuroniid ja teised metaboliidid ei aita kaasa glükoosisisaldust vähendavale toimele. Dapaglifloosin 3-O-glükuroniidi moodustumist vahendab UGT1A9 – maksas ja neerudes leiduv ensüüm –, ning inimesel on CYP-vahendatud metabolism vähetähtis.

Eritumine

Dapaglifloosiini keskmiseks plasma poolväärtusajaks ($t_{1/2}$) pärast ühekordse suukaudse dapaglifloosiini 10 mg annuse manustamist tervetele inimestele oli 12,9 tundi. Pärast dapaglifloosiini veenisistest manustamist oli aine keskmine kogu kliirens 207 ml/min. Dapaglifloosin ja temaga seotud metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, millest alla 2% on esialgne dapaglifloosin. 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, mõõduka või raske 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 raske neerukahjustuse korral 11 g glükoosi ööpäevas. Hemodialüüsi mõju dapaglifloosiini kontsentratsioonile on teadmata. Neerufunktsiooni vähenemise mõju süsteemsele ekspositsioonile hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal. Kooskõlas eelnevate tulemustega prognoosis see mudel kroonilise neeruhaigusega patsientidel suuremaid AUC väärtusi kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ning see ei olnud märkimisväärselt erinev 2. tüüpi suhkurtõvega ja ilma suhkurtõveta kroonilise neeruhaigusega patsientidel.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka 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 plasma kontsentratsiooni 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.

Lapsed

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

Sugu

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

Rass

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

Kehakaal

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

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

Juveniilse toksilisuse uuringus, kus dapaglifloosiini annustati otseselt noortele rottidele alates 21. sünnijärgsest päevast kuni 90. sünnijärgse päevani, täheldati neeruvaagna ja tubulaarseid laiendeid kõigil annuse tasemetel. Kõige väiksema testitud annuse puhul olid kontsentratsioonid noorloomadel ≥ 15 korda kõrgemad kui maksimaalse soovitusliku annuse puhul inimesel. Nende leidudega kaasnes annuse suurusega seotud neerude kaalu tõus 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 dapaglifloosiini emastele rottidele alates 6. tiinuspäevast kuni 21. postnataalse päevani ning noorloomad olid kaudselt eksponeeritud *in utero* ja imetamise ajal. (Viidi läbi satelliituuring, milles hinnati dapaglifloosiini ekspositsiooni piimas ja noorloomades.) Ravitud emaloomade täiskasvanud järglastel täheldati neeruvaagna laienemise esinemissageduse või raskusastme tõusu, ehkki ainult kõige suuremate testitud annuste puhul (kaasnevad ema ja noorlooma dapaglifloosiini kontsentratsioonid olid vastavalt 1415 korda ja 137 korda kõrgemad kui inimesel maksimaalse inimesele soovitusliku 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). Ematoksisilisus tõestati ainult kõige suuremate testitud annuste korral, ning see piirdus mööduva kehakaalu languse ja toidu tarbimise vähenemisega annustamise ajal. Mittesedastatava kahjuliku efekti tase (*no observed adverse effect level*, NOAEL) arengutoksilisuse puhul, väikseim testitud annus on seotud mitmekordse süsteemse kontsentratsiooniga emasloomal, mis on ligikaudu 19 korda kõrgem vastavast väärtusest inimesel maksimaalse inimesele soovitusliku annuse korral.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Laktoos
Krospovidoon (E1202)
Ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) (E1203)

Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350) (E1521)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/Alu blister

Pakendi suurus: 14, 28 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata kalenderblistrites.
Pakendi suurus: 30x1 ja 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/15/1052/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/003 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/15/1052/006 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/007 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/008 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. november 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. september 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(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapagliflosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapagliflosiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt. lisateavet pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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/1/15/1052/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/003 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

edistride 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Perforeeritud üksikannuseline blisterpakend, 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Edistride, 5 mg tabletid
dapagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Kalender blisterpakend mitteperforeeritud, 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Edistride, 5 mg tabletid
dapagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, 10 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dapagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab dapagliflosiinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapagliflosiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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/1/15/1052/006 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/007 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/008 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

edistride 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Perforeeritud üksikannuseline blisterpakend, 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Edistride, 10 mg tabletid
dapagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Kalender blisterpakend mitteperforeeritud, 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Edistride, 10 mg tabletid
dapagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid Dapaglifloosiin (dapagliflozinum)

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

1. Mis ravim on Edistride ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Edistride

Edistride sisaldab toimeainet nimega dapaglifloosiin. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse naatriumi-glükoosi kaastransporter-2 (SGLT-2) inhibiitoriteks. Need töötavad, blokeerides SGLT-2 valku teie neerudes. Seda valku blokeerides eemaldatakse veresuhkur (glükoos), sool (naatrium) ja vesi teie kehast uriiniga.

Milleks Edistridet kasutatakse

Edistridet kasutatakse järgmiste haiguste raviks.

• 2. tüüpi suhkurtõbi

- Täiskasvanutel ja lastel alates 10 aasta vanusest.
- Kui teie 2. tüüpi suhkurtõbi ei allu dieedile ega füüsilisele treeningule.
- Edistridet võib kasutada ainsa ravimina või koos mõne teise suhkurtõve raviks mõeldud ravimiga.
- Oluline on püsivalt järgida arsti, meditsiiniõe või apteekri poolt saadud nõu dieedi ja füüsilise treeningu osas.

• Südamepuudulikkus

- Täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest), kui süda ei pumpa nii hästi kui peaks.

• Krooniline neeruhaigus

- Halvenenud neerufunktsiooniga täiskasvanutel.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi ja kuidas Edistride aitab?

- 2. tüüpi suhkurtõve korral ei tooda teie keha piisavalt insuliini või ei suuda keha toodetavat insuliini õigel viisil kasutada. See põhjustab olulist suhkrutaset teie veres. See võib põhjustada raskete probleemide tekkimist, nagu südame- või neeruhaigused, pimedaksjäämine ja kehva vereringe teie kätes ja jalgades.
- Edistride toime põhineb sellel, et see eemaldab kogunenud liigse suhkrutaset. See võib samuti aidata ennetada südamehaigust.

Mis on südamepuudulikkus ja kuidas Edistride aitab?

- Seda tüüpi südamepuudulikkus esineb, kui süda ei pumpa verd kopsudesse ja ülejäänud kehasse nii hästi kui peaks. See võib põhjustada raskeid meditsiinilisi probleeme ja võib viia haiglaravi vajaduseni.
- Kõige sagedamad südamepuudulikkuse sümptomid on õhupuudustunne, pidev väsimustunne või väga väsinud tunne ja pahklude paistetus.
- Edistride aitab kaitsta teie südant halvemaks muutumise eest ja vähendab sümptomeid. See võib vähendada haiglasse pöördumise vajadust ja aitab mõnedel patsientidel kauem elada.

Mis on krooniline neeruhaigus ja kuidas Edistride aitab?

- Kroonilise neeruhaiguse korral võib neerufunktsioon järk-järgult halveneda. See tähendab, et neerud ei ole enam võimelised vajalikul moel verd puhastama ja filtreerima. Neerufunktsiooni halvenemine võib põhjustada tõsiseid meditsiinilisi probleeme ja viia haiglaravi vajaduseni.
- Edistride aitab kaitsta teie neerusid funktsiooni kaotuse eest. See võib aidata mõnedel patsientidel kauem elada.

2. Mida on vaja teada enne Edistride võtmist

Edistridet ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse

Diabeetiline ketoatsidoos:

- Kui teil on suhkurtõbi ja esineb iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, tugev janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebataoline unisus või väsimus, magus lõhn hingeõhul, magus või metalli maitse suus või ebataoline lõhn uriinil või higil, või kui teie kehakaal on kiiresti langenud.
- Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on haruldane, kuid raske ja vahel eluohtlik seisund suhkurtõve korral, mis tekib kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on suurenenud ja mis on nähtav analüüsides.
- Diabeetilise ketoatsidoosi risk võib suureneda pikemal paastumisel, alkoholi liigkasutamisel, veetustumisel, insuliini annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu
- Kui teid ravitakse Edistridega, siis võib diabeetiline ketoatsidoos tekkida ka juhul, kui teie veresuhkrusisaldus on normaalne.

Kui kahtlustate, et teil võib olla diabeetiline ketoatsidoos, võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse ja ärge võtke enam seda ravimit.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit:

- Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige kohe 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.

Enne Edistride võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil esineb “1. tüüpi suhkurtõbi”- suhkurtõve tüüp, mis algab tavaliselt noores eas ja teie keha ei tooda insuliini. Forxigat ei tohi kasutada selle haigusseisundi ravimiseks.
- kui teil on suhkurtõbi ja teil esineb neerude häireid – teie arst võib käskida teil kasutada täiendavat või teistsugust ravimit teie veresuhkru sisalduse kontrollimiseks;
- kui teil esineb häire maksa töös – teie arst võib teie ravi alustada väiksema annusega;

- kui te võtate ravimeid vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed) ning kui teil on esinenud liigmadalat vererõhku (hüpotensioon). Rohkem teavet on esitatud allpool lõigus 'Muud ravimid ja Edistride';
- kui teie veresuhkrusisaldus on väga kõrge, mis võib tekitada teil dehüdratsiooni (liiga suure koguse kehavedeliku kaotust). Organismi veekaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigus 4 ('Võimalikud kõrvaltoimed'). Enne ravi algust ravimiga Edistride teatage oma arstile, kui teil esineb mõni nendest sümptomitest;
- kui teil esineb või tekib iiveldus, oksendamine või palavik või kui te ei ole võimeline sööma ega jooma. Need seisundid võivad põhjustada dehüdratsiooni. Teie arst võib käskida teil katkestada ravi Edistridega, kuni teil nimetatud seisundid mööduvad, et ennetada dehüdratsiooni;
- kui teil esinevad sagedased kuseteede infektsioonid. See ravim võib põhjustada kuseteede infektsiooni ja arst võib soovida teid tähelepanelikumalt jälgida. Kui teil tekib raske infektsioon, võib arst kaaluda ravi ajutist muutmist.

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

Suhkurtõbi ja jalahooldus

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

Suhkur uriinis

Edistride toimemehhanismi tõttu sisaldab teie uriinianalüüs suhkrut.

Eakad (≥ 65-aastased)

Kui te olete eakas, siis on teil suurem risk, et teie neerud ei tööta enam hästi ja teid ravitakse teiste ravimitega (vt lõik „Neerufunktsioon“ ülevalpool ja lõik „Muud ravimid ja Edistride“ allpool).

Lapsed ja noorukid

Edistridet võib kasutada 10-aastastel ja vanematel lastel 2. tüüpi suhkurtõve raviks. Alla 10-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Edistridet ei soovitata lastele ega alla 18-aastastele noorukitele südamepuudulikkuse või kroonilise neeruhaiguse raviks, kuna seda ravimit ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Edistride

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

Rääkige kindlasti oma arstile:

- kui te võtate vett väljutavaid ravimeid (diureetikume);
- kui te kasutate teisi veresuhkru hulka vähendavaid ravimeid nagu insuliin või sulfonüüluurea rühma ravimid. Arst võib pidada vajalikuks nende ravimite annuse vähendamist, et vältida teil liiga madala veresuhkru sisalduse (hüpoglükeemia) teket;
- kui te võtate liitiumi, sest Edistride võib vähendada liitiumi sisaldust teie veres.

Rasedus ja imetamine

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Edistride ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ning masinate käsitlemise võimet.

Kasutades seda ravimit koos teiste ravimitega, nagu sulfonüüluurea või insuliin, võib veresuhkru

sisaldus üleliia väheneda (hüpoglükeemia), tekitada värisemist, higistamist ning nägemishäireid ning mõjutada autojuhtimist ning masinate kasutamist. Ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid, kui te tunnete peapööritust Edistride kasutamisel.

Edistride sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas Edistridet võtta

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

Kui palju ravimit võtta

- Soovitav annus on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas.
- Kui teil esineb probleeme maksaga, võib teie arst alustada teie ravi 5 mg annusega.
- Teie arst kirjutab teile välja annuse tugevuse, mis on teile sobiv.

Selle ravimi võtmine

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

Arst võib teile Edistride määrata koos teiste ravimitega. Võtke neid ravimeid nii, nagu arst on teile öelnud. See aitab saavutada parimat tulemust teie tervisele.

Dieet ja füüsiline koormus võivad aidata teie kehal veresuhkrut paremini kasutada. Kui teil on suhkurtõbi, on tähtis, et järgiksite Edistride võtmise ajal oma arstilt saadud nõuandeid dieedi ja füüsilise koormuse kohta.

Kui te võtate Edistridet rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Edistridet võtta

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

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

Kui te lõpetate Edistride võtmise

Ärge lõpetage Edistride võtmist, enne kui olete sellest arstiga rääkinud. Kui teil on suhkurtõbi, siis ilma selle ravimita võib teie veresuhkru sisaldus suurened.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Lõpetage Edistride võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate endal mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- **angioödeem**, mis on väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).
Angioödeemi tunnused:
 - näo-, keele- või kõri paistetus
 - neelamisraskused
 - lööve ja hingamisprobleemid
- **diabeetiline ketoatsidoos**, mis on harv 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st).
Need on diabeetilise ketoatsidoosi tunnused (vt ka lõik 2 'Hoiatused ja ettevaatusabinõud'):
 - ketokehade sisalduse suurenemine teie uriinis või veres;
 - 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;
 - kiire kehakaalu kaotus.

See võib tekkida sõltumata veresuhkru sisaldusest. Teie arst võib otsustada ajutiselt või täielikult lõpetada ravi Edistridega.

- **nekrotiseeriv lahkliha fastsiit** ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede raske infektsioon), mis esineb väga harva.

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

- **kuseteede infektsioon**, esineb sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
Kuseteede infektsiooni sümptomid on järgmised:
 - palavik ja/või külmavärinad;
 - kõrvetustunne urineerides;
 - valu seljas või küljes.

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

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

- **madal veresuhkru tase** (hüpoglükeemia), mida esineb väga sageli (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st) suhkurtõvega patsientidel, kes võtavad seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga.
Madala veresuhkru sisalduse sümptomid on järgmised:
 - vappumine, higistamine, tugev ärevus, kiire südametöö;
 - näljatunne, peavalu, nägemise kahjustus;
 - meeleolu muutus või segasus.

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

Muud kõrvaltoimed seoses Edistride võtmisega

Sage

- suguti või tupe genitaalinfektsioon (soor/kandidiaas) (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 (näha analüüsides)
- punavererakkude sisalduse suurenemine veres (näha analüüsides)
- kreatiniini kliirensi suurenemine (näha analüüsides) ravi alguses;
- pearinglus
- lööve

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

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

Väga harv

- 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 Edistridet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või karbil pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Edistride sisaldab

- Toimeaine on dapaglifloosin.
Üks Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosiinile.
Üks Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dapaglifloosinpropaandioolmonohüdraati, mis vastab 10 mg dapaglifloosiinile.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos (E460i), laktoos (vt lõik 2 ‘Edistride sisaldab laktoosi’), krospovidoon (E1202), ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b).
 - tableti kate: polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Edistride välja näeb ja pakendi sisu

Edistride, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ja ümmargused, läbimõõduga 0,7 cm. Nende ühel küljel on märgistus “5” ja teisel küljel “1427”.

Edistride, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ja rombikujulised, diagonaalmõõtudega ligikaudu 1,1 x 0,8 cm. Nende ühel küljel on märgistus “10” ja teisel küljel “1428”.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

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

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet dapaglifloosiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid polütsüteemia kohta kirjandusest ja spontaansetest teatistest ning arvestades usutavat toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et on piisavalt tõendeid kinnitamaks põhjuslikku seost dapaglifloosiini ja polütsüteemia vahel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et dapaglifloosiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Dapaglifloosiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et dapaglifloosiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.