

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Xigduo, 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Xigduo, 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Xigduo on näidustatud täiskasvanutele 2. tüüpi suhkurtõve raviks lisaks dieedile ja füüsilisele treeningule:

- patsientidel, kelle ravivastus metformiini monoterapia maksimaalse talutava annusega ei ole piisav
- patsientidel kombinatsioonis teiste diabeedi ravimitega, kelle ravivastus metformiini ja nimetatud ravimitega ei ole piisav
- patsientidel, kes juba kasutavad kombinatsiooni dapaglifloosin ja metformiin eraldi tablettidena.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR]  $\geq 90$  ml/min)

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

*Patsiendid, kelle ravivastus metformiini monoteraapiaga või metformiini kombinatsiooniga teiste diabeedi ravis kasutatavateravimitega ei ole piisav*

Patsiendid, kelle ravivastus ei ole piisav kasutades ainult metformiini või selle kombineerimist teiste diabeedi ravimitega, peavad manustama Xigduot ööpäevases koguanus, mis võrdub 10 mg dapaglifloosiniga pluss metformiini ainuravimina kasutatud annus või sellele lähim terapeutiliselt sobiv annus. Xigduo kasutamisel kombinatsioonis insuliini või insuliini sekretagoogiga nagu sulfonüüluurea, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või sulfonüüluurea annuse vähendamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

*Patsientide üleviimine dapaglifloosini ja metformiini eraldi tablettidelt*

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

*Patsientide erirühmad*

*Neerukahjustus*

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

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatavalt jagada 2...3 annuseks ööpäevas. Patsientidel, kellel on GFR < 60 ml/min, tuleb enne metformiinravi alustamist hinnata laktatsidoosi riski suurendavaid tegureid.

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

**Tabel 1. Annustamine neerukahjustusega patsientidel**

GFR ml/min	Metformiin	Dapaglifloosin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Neerufunktsiooni halvenemise korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg. Dapaglifloosini vere glükoosisaldust vähendav toime on vähenenud.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg. Piiratud kogemuse tõttu ei ole soovitatav alustada ravi dapaglifloosiniga patsientidel, kelle GFR on < 25 ml/min. Dapaglifloosini vere glükoosisaldust vähendav toime tõenäoliselt puudub.

*Maksakahjustus*

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

*Eakad (≥ 65-aastased)*

Kuna metformiin elimineerub osaliselt neerude kaudu ja kuna eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni vähenemine, tuleb seda ravimit vanuse kasvades kasutada

ettevaatusega. Metformiiniga seotud laktatsidoosi vältimiseks on vaja neerufunktsiooni jälgida, eriti vanematel inimestel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Xigduo on vastunäidustatud patsientidele, kel esineb:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- mis tahes tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- ägedad seisundid, mis võivad muuta neerufunktsiooni nagu:
  - dehüdratsioon,
  - raske infektsioon,
  - šokk;
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
  - südame- või hingamispuudulikkus,
  - hiljutine müokardiinfarkt,
  - šokk;
- maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Laktatsidoos

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

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

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

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, astenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekke kahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole.

Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemuses on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

#### Teadaoleva või kahtlustatava mitokondriaalse haigusega patsiendid

Patsientidel, kellel on teadaolevad mitokondriaalsed haigused, nagu mitokondriaalne entsefalomüopaatia koos laktatsidoosi ja insuldilaadsete episoodidega (*Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis syndrome, and Stroke-like episodes*, MELAS-e sündroom) ja

emalt päritud diabeet ja kurtus (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*, MIDD), ei soovitata metformiini kasutada, kuna see võib põhjustada laktatsidoosi ägenemist ja neuroloogiliste tüsistuste tekkeriski, mis omakorda võivad põhjustada haiguse süvenemist.

Kui pärast metformiini võtmist tekivad MELAS-e sündroomile või MIDD-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi metformiiniga viivitamatult katkestada ja teha kohe diagnostiline hindamine.

#### Neerufunktsioon

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

Metformiin eritub neerude kaudu ning keskmise raskusega ja raske neerupuudulikkus suurendab laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4). Neerufunktsiooni jälgimist soovitatakse enne ravi alustamist ning ravi ajal regulaarselt (vt lõik 4.2). Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

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

#### Kasutamine ringleva veremahu vähenemise ja /või hüpotensiooni riskiga patsientidel

Toimemehhanismi tõttu suurendab 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.

Seisundi korral, mis võib põhjustada ringleva veremahu (nagu seedetrakti haigus) vähenemist, on soovitatav veremahu seisundit (nt füüsiline läbivaatus, vererõhumõõtmised, labortestid, sh hematokrit ja elektrolüüdid) hoolikalt jälgida. Patsientidel, kel areneb vere mahu vähenemine, on soovitatav ravi selle ravimiga ajutiseks katkestada kuni vähenemine on korrigeeritud (vt lõik 4.8).

#### Diabeetiline ketoatsidoos

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

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

DKA kahtlusel või diagnoosimisel tuleb ravi dapaglifloosiiniga viivitamatult katkestada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda meditsiinilise haiguse tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketoonide sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi 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.

Dapaglifloosiini kasutamisel on täheldatud pikenenud ketoatsidoosi ja glükosuuria juhtumeid. Ketoatsidoos võib pärast dapaglifloosiini katkestamist kesta kauem, kui eeldatakse plasma poolväärtusaja põhjal (vt lõik 5.2). Dapaglifloosiinist sõltumatud tegurid, näiteks insuliinipuudus, võivad olla seotud pikenenud ketoatsidoosi perioodidega.

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

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

Esimest tüüpi diabeediga patsientidel ei ole Xigduo ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud, seetõttu ei tohi Xigduot 1. tüüpi diabeediga patsientidel kasutada. 1. tüüpi diabeedi uuringute alusel esineb DKA sageli.

#### Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

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

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihiipiirkonnas 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 Xigduo võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

#### Kuseteede infektsioonid

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

#### Eakad (> 65-aastased)

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

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

#### Südamepuudulikkus

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

#### 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

Käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT-2 inhibiitoriga on kirjeldatud alajäseme (peamiselt varba) amputatsioonijuhtude sagedasemist. Ei ole teada, kas tegemist on

klassiefektiga. Nagu kõikide suhkurtõve patsientide puhul, on patsiente oluline nõustada igapäevase ennetava jalahoolduse suhtes.

#### Uriini laboratoorne hindamine

Toimemehhanismi tõttu on seda kasutataval patsientidel uriini glükoositest positiivne.

#### Jodeeritud kontrastaine manustamine

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

#### Kirurgia

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

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

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

#### B<sub>12</sub>-vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus

Metformiini toime võib väheneda B<sub>12</sub>-vitamiini sisaldus seerumis. Madala B<sub>12</sub>-vitamiini sisalduse risk suureneb metformiini annuse suurenedes, ravi kestuse pikenedes ja/või patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt B<sub>12</sub>-vitamiini vaegust põhjustavad riskitegurid. B<sub>12</sub>-vitamiini vaeguse kahtluse korral (nagu aneemia või neuropaatia) tuleb jälgida B<sub>12</sub>-vitamiini sisaldust seerumis. B<sub>12</sub>-vitamiini vaeguse riskiteguritega patsientidel võib olla vajalik perioodiline B<sub>12</sub>-vitamiini sisalduse jälgimine. Ravi metformiiniga tuleb jätkata senikaua, kui see on talutav ja ei ole vastunäidustatud, ning B<sub>12</sub>-vitamiini vaeguse korral tuleb vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele rakendada sobivat korrigeerivat ravi.

#### Naatrium

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

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

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

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

#### Dapaglifloosiin

##### Farmakodünaamilised koostoimed

##### Diureetikumid

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

### Insuliin ja insuliini sekretoogid

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

### Farmakokineetilised koostoimed

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

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

### Teiste ravimite toimed dapaglifloosinile

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

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

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

### Dapaglifloosiini toime teistele ravimitele

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

Tervete inimestega läbiviidud koostoimeuuringutes, milles kasutati peamiselt ühekordset annust, ei muutnud dapaglifloosin 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 dapaglifloosiini 20 mg annuse ja simvastatiini (CYP3A4 substraat) kombinatsiooni manustamisest tulenes simvastatiini AUC 19%-line suurenemine ja simvastatiinhappe AUC 31%-line suurenemine. Simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

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

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

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Meformiin

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

Katsoonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad renaalse tubulaarse sekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise renaalse tubulaarse transportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda

ööpäevas toimel suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja  $C_{max}$  81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarse sekretsiooni teel elimineeruvaid katioonseid ravimeid.

#### *Alkohol*

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

#### *Jodeeritud kontrastaine*

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

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed),  $\beta$ -2-agonistid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti nende preparaatidega ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

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

#### *Insuliin ja insuliini sekretagoogid*

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

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

### Rasedus

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

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

### Imetamine

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

## Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Xigduo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste veresuhkru taset langetavate ravimitega, mis põhjustavad hüpotglükeemiat, tuleb patsiente hoiatada hüpotglükeemia riski eest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

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

### Dapaglifloosiin koos metformiiniga

#### Ohutusandmete kokkuvõte

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

### Dapaglifloosiin

#### Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

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

Kõige sagedasema kõrvaltoimena teatati kõikides kliinilistes uuringutes genitaalinfektsioonidest.

#### Kõrvaltoimete tabel

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

**Tabel 2. Kõrvaltoimed, mis on kogutud dapaglifloosiini ja metformiini lühiajalises toimeainet kiirelt vabastava ravimvormiga kliinilises uuringus ja turuletuleku järgselt<sup>a</sup>.**

<b>Organsüsteem</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid <sup>*,b,c</sup>	Seeninfektsioon <sup>**</sup>		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) <sup>b,j</sup>

		Kuseteede infektsioon <sup>*, b, d</sup>			
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüoglükeemia (kasutades koos SU või insuliiniga) <sup>b</sup>	B <sub>12</sub> -vitamiini vähenemine/vaegus <sup>i, §</sup>	Vere mahu vähenemine <sup>b, e</sup> Janu <sup>**</sup>	Diabeetiline ketoatsidoos <sup>b</sup> <sub>j, k</sub>	Laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Maitsehäired <sup>§</sup> Pearinglus			
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti sümptomid <sup>h, §</sup>		Kõhukinnisus <sup>**</sup> Suukuivus <sup>**</sup>		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					Maksa-funktsiooni häired <sup>§</sup> Hepatiit <sup>§</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Lööve <sup>l</sup>			Urtikaaria <sup>§</sup> Erüteem <sup>§</sup> Sügelus <sup>§</sup>
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		Seljavalu <sup>*</sup>			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Düsuuria Polüuuria <sup>*, f</sup>	Noktuuria <sup>**</sup>		Tubulo-interstitsiaalne nefriit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Vulvovaginaalne sügelus <sup>**</sup> Genitaalide sügelus <sup>**</sup>		
<i>Uuringud</i>		Suurenenud hematokrit <sup>g</sup> Vähenenud kreatiniini renaalne kliirens esialgse ravi kestel <sup>b</sup> Düslipideemia <sup>i</sup>	Kreatiniini sisalduse suurenemine veres esialgse ravi kestel <sup>*, b</sup> Uurea sisalduse suurenemine veres <sup>**</sup> Kehakaalu langus <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> Tabel näitab kõrvaltoimeid, mis tuvastati kuni 24-nädalastest (lühiajalistest) andmetest, hoolimata glükeemiaavastase kiiretoimelise ravimi kasutamisest, välja arvatud §-ga märgistatud (vt allpool).

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>j</sup> vt lõik 4.4.

<sup>k</sup> Täheledata 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega (DECLARE) uuringus. Sagedus põhineb aastasel määral.

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

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

\*\* Täheledata 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.

§ Metformiini kõrvaltoime ja esinemissageduse kategooriad põhinevad Euroopa Liidus kättesaadaval metformiini ravimi omaduste kokkuvõttel.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Dapaglifloosiin koos metformiiniga

#### Hüopoglükeemia

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

Dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi mittesaanud patsientide osas täheldati sarnaseid tulemusi.

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

#### Dapaglifloosiin

##### *Vulvovaginiit, balaniit ja nendega seotud genitaalinfektsioonid*

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldati vulvovaginiiti, balaniiti ja nendega seotud genitaalinfektsioone 10 mg dapaglifloosiini saanud patsientidest 5,5%-l ja platseebot saanud patsientidest 0,6%-l. Enamik infektsioone olid kerge kuni mõõduka raskusega, isikud paranesisid 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.

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

##### *Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)*

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

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

#### Hüopoglükeemia

Hüopoglükeemia esinemissagedus olenes igas uuringus kasutatud foonravi tüübist.

Dapaglifloosiini kui metformiinile või sitagliptiinile (kas koos metformiiniga või ilma) lisatud kombinatsioonravimi uuringutes oli hüopoglükeemia kergemate episoodide esinemissagedus (< 5%) ravirühmade, sh platseebo rühma vahel sarnane 102 ravinädala jooksul. Kõigi uuringute lõikes esines olulisi hüopoglükeemia juhtumeid aeg-ajalt ning nende esinemissagedus oli dapaglifloosiini ja platseebot

saanud rühmadel võrreldav. Insuliinravile täiendava ravina lisatud dapaglifloosiini uuringutes esines hüpopglükeemia episoode sagedamini (vt lõik 4.5).

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

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

#### *Veremahu vähenemine*

13 uuringu summeeritud ohutuse analüüsis täheldati ringleva veremahu vähenemisega seotud reaktsioone (sh dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni teated) dapaglifloosiini 10 mg annuse puhul 1,1%-l ja platseebo puhul 0,7%-l isikutest; raskeid reaktsioone esines < 0,2%-l isikutest ning neid esines võrdselt 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo grupis (vt lõik 4.4).

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

#### *Diabeetiline ketoatsidoos*

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

#### *Kuseteede infektsioonid*

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

#### *Kreatiniinitaseme tõus veres*

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

Neerudega seotud kõrvaltoimete edasisel hindamisel ilmnes, et enamusel ilmnemiseks seerumi kreatiniini taseme muutused  $\leq 44$  mikromooli/l ( $\leq 0,5$  mg/dl) baasväärtusest. Kreatiniinitaseme tõus mõõdukas tavaliselt edasise ravi käigus või kadus pärast ravi katkestamist.

DECLARE uuringus, mis hõlmas eakaid ja neerukahjustusega patsiente ( $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vähenes eGFR aja jooksul mõlemas ravirühmas. Esimese aasta täitumisel oli dapaglifloosiini rühmas keskmine eGFR pisut väiksem ja nelja aasta täitumisel pisut suurem kui platseebo rühmas.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

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

#### Dapaglifloosiin

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

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

#### Metformiin

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Xigduos on kombineeritud kaks hüperglükeemiavastast ravimpreparaati, millel on 2. tüüpi diabeediga patsientidel glükeemilise kontrolli parandamiseks erinevad ja teineteist täiendavad toimemehhanismid: dapaglifloosiin, SGLT-2 inhibiitor, ja metformiinväsinikloriid, biguaanide rühma ravim.

#### Dapaglifloosiin

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

SGLT-2 inhibeerimine dapaglifloosiini toimele vähendab glükoosi tagasiimendumist glomerulaarfiltraadist proksimaalses neerutorukeses ning samaaegselt väheneb ka naatriumi tagasiimendumine, millest tulenevalt eritatakse glükoosi uriini kaudu ja tekib osmootne diurees. Seega

suurendab dapaglifloosin naatriumi edastamist distaalsetesse tuubulitesse, mis suurendab tubuloglomerulaalset tagasisidet ja vähendab intraglomerulaalset rõhku. Koos osmootse diureesiga põhjustab see vedelikumahu ülekoormuse vähenemist, vererõhu langust ning väiksemat eel- ja järelkoormust, millel võib olla kasulik toime südame remodelleerimisele ja diastoolsele funktsioonile ning mis võib säilitada neerufunktsiooni. Dapaglifloosini kasulikud toimed südamele ja neerudele ei olene ainult vere glükoosisisalduse langusest. Muud toimed hõlmavad hematokriti suurenemist ja kehakaalu langust.

Dapaglifloosin parandab nii tühja kõhu kui einejärgset 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 dapaglifloosin väiksema tõenäosusega hüpoglükeemiat vere normaalse glükoosisisaldusega isikutel. Dapaglifloosin ei häiri normaalse endogeense glükoosi produktsiooni vastusena hüpoglükeemiale. Dapaglifloosin toimib insuliini sekretsioonist ja toimest sõltumatult. Dapaglifloosiniga läbiviidud kliinilistes uuringutes on täheldatud homeostaasi mudelis (homeostasis model assessment, HOMA) beeta-rakkude funktsiooni paranemist.

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

### Metformiin

Metformiin on hüperglükeemiaavastase toimega biguaanid, mis langetab nii basaalselt kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüpoglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimet mehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist lihastes;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

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

### Farmakodünaamilised toimed

#### Dapaglifloosin

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

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

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

Tervetel inimestel võrreldi dapaglifloosini annuste 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg üks kord ööpäevas farmakodünaamikat. Mõlema annustamisrežiimi puhul olid tasakaalu seisundis renaalse

glükoosi tagasiimendumise inhibeerimine ja 24 tunni jooksul uriiniga eritatava glükoosi kogus ühesugused.

### Metformiin

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

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

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

### Vere glükoosisisalduse kontroll

#### *Täiendav kombinatsioonravi*

52-nädalase kestusega aktiivse kontrolliga mitte-halvemusuuringus (52- ja 104-nädalaste jätkuperioodidega) hinnati ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsientidel ( $HbA1c > 6,5\%$  ja  $\leq 10\%$ ) 10 mg dapaglifloosiini lisamist metformiiniravile, võrreldes sulfonüüluurea lisamisega (glipisiid) metformiiniravile. Tulemused näitasid sarnast keskmist HbA1c vähenemist algväärtusest 52. nädalani, võrreldes glipisiidiga, tõestades seega mittehalemust (tabel 3). 104. nädalal oli esialgse HbA1c väärtuse korrigeeritud keskmine muutus dapaglifloosiini puhul  $-0,32\%$  ja glipisiidi puhul  $-0,14\%$ . 208. ravinädalal oli HbA1c kohandatud keskmine muutus algväärtusest  $-0,10\%$  dapaglifloosiinrühmas ja  $0,20\%$  glipisiidrühmas. 52., 104. ja 208. nädalal oli dapaglifloosiinravi rühmast oluliselt väiksem osa patsientidest kogenud ühte hüpoglükeemia episoodi (vastavalt 3,5%, 4,3% ja 5,0%), võrreldes glipisiidravi rühmaga (vastavalt 40,8%, 47% ja 50,0%). 104. ja 208. ravinädalaks oli uuringusse jäänud vastavalt 56,2% ja 39,7% dapaglifloosiinrühma ja 50,0% ja 34,6% glipisiidrühma patsientidest.

**Tabel 3. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga – aktiivse kontrolliga 52. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)**

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

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

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

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

<sup>d</sup>Mitte halvem kui glipisiid + metformiin.

\*p-väärtus < 0,0001.

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

24. nädalal täheldatud HbA1c taseme langus püsis lisatud kombinatsioonravi uuringutes. Dapaglifloosiini lisamisel metformiinile püsisid HbA1c madalamad väärtused 102. nädalal (10 mg dapaglifloosiini ja platseebo puhul vastavalt -0,78% ja 0,02% korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest). Metformiini ja sitagliptiini kombinatsioonravi 48. nädalal olid korrigeeritud keskmised muutused algväärtusest 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo puhul vastavalt -0,44% ja 0,15%. 104. ravinädalal insuliiniga (koos või ilma täiendavate suukaudsete glükoositaset langetavate ravimiteta, sh metformiin) oli HbA1c taseme langus järgmine: korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest vastavalt -0,71% ja -0,06% 10 mg dapaglifloosiini ja platseebo rühmas. 48. ja 104. ravinädalal püsis algväärtusega võrreldav insuliini annus stabiilsena isikutel, keda raviti 10 mg dapaglifloosiiniga, keskmiselt 76 RÜ/ööpäevas. 48. ja 104. nädalal oli keskmine tõus platseebo rühmas algväärtusest vastavalt 10,5 ja 18,3 RÜ/ööpäevas (keskmised annused vastavalt 84 ja 92 RÜ/päevas). 104. nädalaks oli uuringusse jäänud 72,4% 10 mg dapaglifloosiini rühma ja 54,8% platseebo rühma patsientidest.

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

**Tabel 4. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga või metformiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga – platseebo-kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)**

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup>Vähim algväärtusega korrigeeritud ruutkeskmise.

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

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

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

**Tabel 5. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiini ja sulfonüüluureaga - platseebo-kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Kombinatsioon metformiiniga ravimit mittesaanud patsientidel*

1236 ravimit 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 üksikomponentidega.

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

**Tabel 7. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi metformiiniga ravi mittesaanud patsientidel, aktiivse kontrolliga 24. nädala uuringu tulemused (LOCF<sup>a</sup>)**

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

<sup>a</sup>LOCF: Viimane ülekantud tähelepanek (*Last observation carried forward*, enne päästetud patsientide päästmist).

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

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

\*p-väärtus <0,0001.

#### *Kombineeritud ravi prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga*

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

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

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

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

<sup>a</sup>Vähimruutude 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 ravitulemussega (*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*

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

Kombineeritud ravi 10 mg dapaglifloosiini ja prolungeeritult vabastatava eksenatiidiga vähendas oluliselt FPG sisaldust 28. nädalal: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), võrreldes dapaglifloosiini monoterapia tulemussega -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl; p < 0,001) ja eksenatiidi monoterapia tulemussega -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 m<sup>2</sup>, vähendas ravi dapaglifloosiiniga 24. nädalaks FPG sisaldust: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) *versus* kuni -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) platseeboga (p = 0,001).

### *Einejärgne plasmaglükoos*

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

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

### *Kehakaal*

Dapaglifloosiiniga, lisatuna metformiini ainuravile või metformiini ja sitagliptiini, sulfonüüluurea või insuliini (koos või ilma täiendava suukaudse glükoositaset langetava ravimita, sh metformiin) kombinatsioonile, kaasnes 24. nädalaks statistiliselt oluline kehakaalu langus ( $p < 0,0001$ , tabelid 4, 5 ja 6). Need toimed püsisid pikemaajalistes uuringutes. 48. nädalal oli erinevus metformiinile ja sitagliptiinile lisatud dapaglifloosiini ja platseebo rühma vahel  $-2,07$  kg. 102. nädalal oli erinevus metformiinile lisatud dapaglifloosiini ja platseebo rühma vahel  $-2,14$  kg ning insuliinile lisatud dapaglifloosiini ja platseebo rühma vahel  $-2,88$  kg.

Aktiivse kontrolliga 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 prolungeeritud vabastatava eksenatiidiga langetas patsientide kehakaalu oluliselt võrreldes kummagi ravimi monoterapiaga (Tabel 8).

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

### *Vererõhk*

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

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

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

Spetsiaalses uuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli  $\geq 45$  kuni  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vähendas ravi dapaglifloosiiniga 24. nädalaks istudes mõõdetud vererõhku:  $-4,8$  mmHg versus  $-1,7$  mmHg platseeboga ( $p < 0,05$ ).

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

Eelnevalt määratletud analüüsis, milles uuriti patsiente, kelle HbA1c algväärtus oli  $\geq 9\%$ , andis ravi 10 mg dapaglifloosiiniga täiendava ravina metformiinile statistiliselt olulise HbA1c languse 24. nädalal

(korrigeeritud keskmine muutus algväärtusest: -1,32% dapaglifloosiini rühmas ja -0,53% platseeborühmas).

Glükeemiline kontroll mõõduka raskusega neerukahjustusega, kroonilise neeruhaiguse raskusaste 3A (eGFR  $\geq 45$  kuni  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Dapaglifloosiini tõhusust hinnati spetsiaalses uuringus diabeediga patsientidel, kelle eGFR oli  $\geq 45$  kuni  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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  $\geq 45$  kuni  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

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

<sup>a</sup> Metformiin või metformiinesinikloriid olid vastavalt 69,4% ja 64,0% dapaglifloosiinirühma ja platseeborühma patsientide tavapärase ravi osa.

<sup>b</sup> Algväärtusele kohandatud vähimruutude keskmine.

<sup>c</sup> Tuletatud algväärtusele kohandatud vähimruutude keskmisest.

\*  $p < 0,001$ .

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 lisamisega olemasolevale ravile. Kõikidel patsientidel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja vähemalt kaks kardiovaskulaarset lisariskitegurit (vanus  $\geq 55$  aastat meestel või  $\geq 60$  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 jälgiti keskmiselt 4,2 aastat.

Uuritava populatsiooni keskmine vanus oli 63,9 aastat ja 37,4% uuritavatest olid naised. Kokku oli 22,4%-l suhkruhaigus olnud  $\leq 5$  aastat, keskmine suhkruhaiguse kestus oli 11,9 aastat. Keskmine HbA1c oli 8,3% ja keskmine KMI 32,1 km/m<sup>2</sup>.

Enne uuringut oli 10,0%-l patsientidest anamneesis südamepuudulikkus. Keskmine eGFR-i lähteväärtus oli 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 7,4%-l patsientidest oli eGFR-i lähteväärtus  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ning 30,3%-l patsientidest oli mikro- või makroalbuminuuria (uriini albumiini/kreatiini suhe vastavalt [UACR]  $\geq 30$  kuni  $\leq 300$  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 hospitaliseerimise südamapuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarse surmani. Teised tulemusnäitajad olid reaalne liitlulemusnäitaja ja kõikidel põhjustel suuremus.

#### Tõsised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

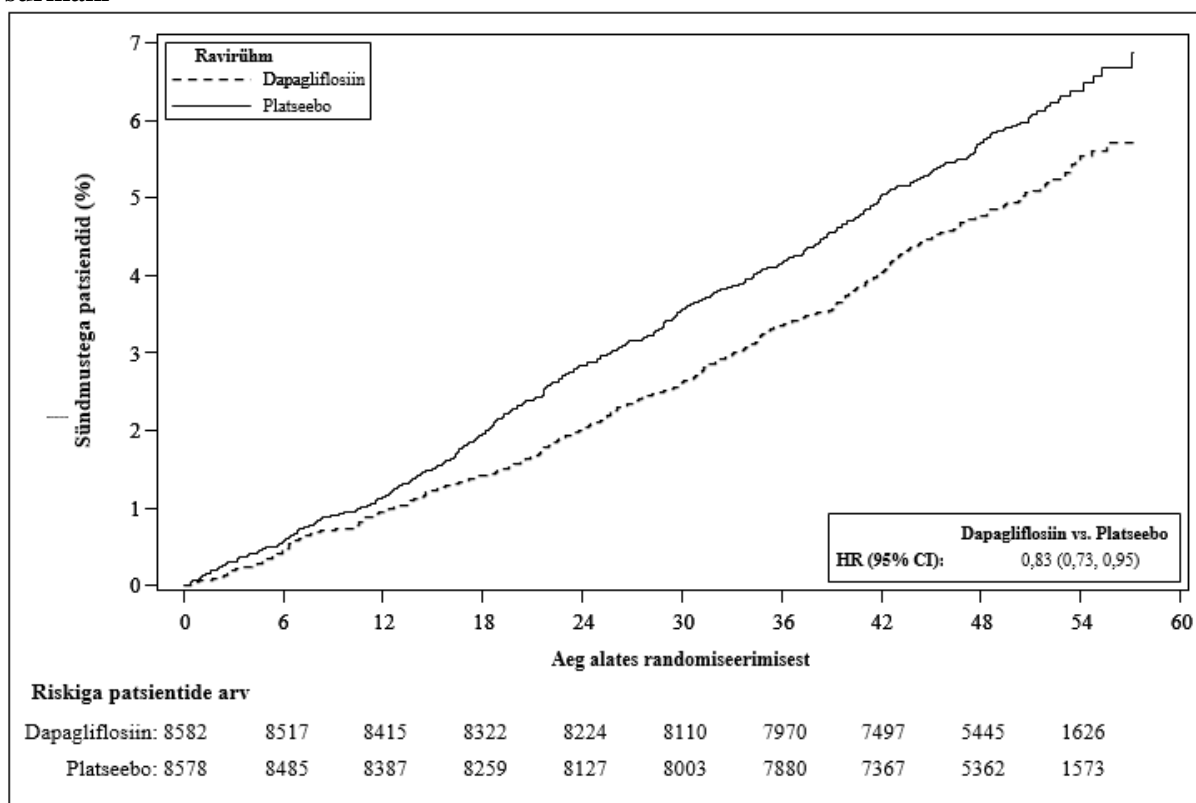
10 mg dapaglifloosin oli kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti või isheemilise insuldini liitlulemusnäitaja suhtes platseeboga samaväärne (ühepoolne  $p < 0,001$ ).

#### Südamapuudulikkus või kardiovaskulaarne surm

Südamapuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või kardiovaskulaarse surma liitlulemusnäitaja suhtes oli 10 mg dapaglifloosin parem kui platseebo (joonis 1). Ravitoime erinevuse tingisid hospitaliseerimised südamapuudulikkuse tõttu, kuid mitte kardiovaskulaarsed surmad (joonis 2).

Dapaglifloosini 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 hospitaliseerimise südamapuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarse surmani**

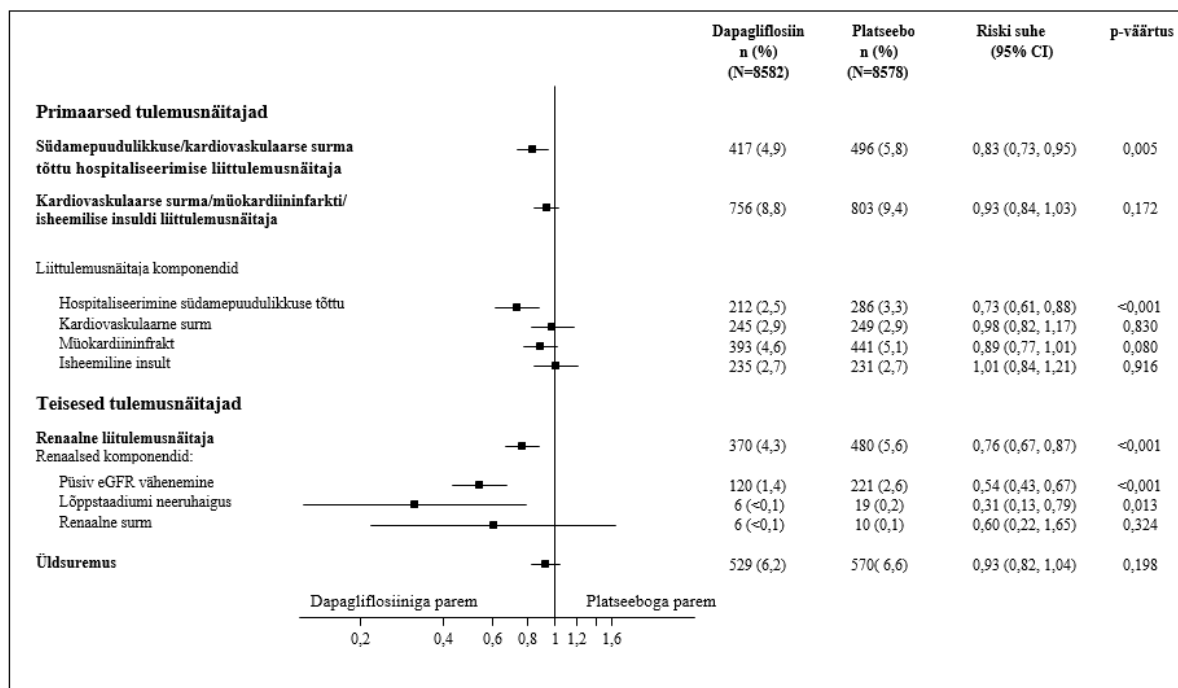


Riskiga patsientide arv (*patients at risk*) on arvestatud perioodi alguses.

HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall

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

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 m<sup>2</sup> ja/või lõppstaadiumi neeruhaigus (dialüüs  $\geq 90$  päeva või neerusiirdamine, püsiv kinnitatud eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja/või renaalne või kardiovaskulaarne surm.

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

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

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

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

### Metformiin

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

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsientaasta kohta), võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta),  $p=0,0023$  ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsientaasta kohta),  $p=0,0034$ ;
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1 000 patsientaasta kohta ( $p=0,017$ );
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1 000 patsientaasta kohta, võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ( $p=0,011$ ) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ( $p=0,021$ );

- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1 000 patsientaasta kohta ( $p=0,01$ ).

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

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

### Koostoime toiduga

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

### Lapsed

Lastel ei ole farmakokineetikat uuritud.

Järgmised tähelepanekud kajastavad selle ravimi kummagi toimeaine farmakokineetilisi omadusi.

### Dapaglifloosiin

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendus dapaglifloosiin kiiresti ja hästi. Maksimaalsed dapaglifloosiini kontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saabusid tavaliselt 2 tunni jooksul pärast manustamist tühja kõhuga. Pärast dapaglifloosiini 10 mg annuste manustamist üks kord ööpäevas oli dapaglifloosiini tasakaaluseisundi geomeetriline keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_T$  vastavalt 158 ng/ml ja 628 ng h/ml. Dapaglifloosiini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 10 mg annuse manustamist on 78%.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

Dapaglifloosiini keskmiseks plasma lõplikuks poolväärtusajaks ( $t_{1/2}$ ) pärast ühekordse suukaudse dapaglifloosiini 10 mg annuse manustamist tervetele inimestele oli 12,9 tundi. Pärast dapaglifloosiini veenisest manustamist oli aine keskmine kogu kliirens 207 ml/min. Dapaglifloosiin ja temaga seotud metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, millest alla 2% on esialgne dapaglifloosiin. Pärast 50 mg [ $^{14}C$ ]

dapaglifloosiini annuse manustamist avastati 96% annusest – 75% uriinis ja 21% väljaheites. Väljaheites eritus ligikaudu 15% annusest esialgse ravimina.

### Lineaarsus

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

### Patsientide erirühmad

#### Neerukahjustus

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

#### Maksakahjustus

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

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

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

#### Sugu

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

#### Rass

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

#### Kehakaal

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

#### Lapsed

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

### Metformiin

#### Imendumine

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

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb

üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

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

#### Patsientide erirühmad

##### Neerukahjustus

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Dapaglifloosiini ja metformiini koosmanustamine

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

Järgnevad teadaanded kajastavad Xigduo kummagi toimeaine prekliinilisi ohutusandmeid.

#### Dapaglifloosiin

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

#### Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

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

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

Eraldi uuringus, milles vaadeldi pre- ja postnataalset arengut, annustati emarottidele alates 6. tiinuspäevast kuni 21. postnataalse päevani ning noorloomad olid kaudselt eksponeeritud *in utero* ja imetamise ajal. (Viidi läbi satelliituuring, milles hinnati dapaglifloosiini ekspositsiooni piimas ja noorloomades.) Ravitud emaloomade täiskasvanud järglastel täheldati neeruvaagna laienemise esinemissageduse või raskusastme tõusu, ehkki ainult kõige suuremate testitud annuste puhul (kaasnevad ema ja noorlooma dapaglifloosiini kontsentratsioonid olid vastavalt 1415 korda ja 137 korda kõrgemad kui inimesel maksimaalse soovitusliku inimannuse puhul). Täiendav

arengutoksilisus piirdus noorlooma kehakaalu vähenemisega, mis oli annuse suurusega seotud ning mida täheldati ainult annuste  $\geq 15$  mg/kg/ööpäevas puhul (sellega kaasnes noorloomadel kontsentratsioon, mis oli  $\geq 29$  korda suurem vastavast väärtusest inimesel maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral). Ematoksilisus tõestati ainult kõige suuremate testitud annuste korral ning see piirdus mööduva kehakaalu languse ja toidu tarbimise vähenemisega annustamise ajal. Mittesedastatava kahjuliku efekti tase (NOAEL) arengutoksilisuse puhul, väikseim testitud annus on seotud mitmekordse süsteemse kontsentratsiooniga emasloomal, mis on ligikaudu 19 korda kõrgem vastavast väärtusest inimesel maksimaalse soovitusliku inimannuse korral.

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

### Metformiin

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))

Magneesiumstearaat (E470b)

Naatriumtärklisglükolaat A tüüpi

#### Polümeerikate

*Xigduo 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polüvinüülalkohol (E1203)

Makrogool 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Raudoksiid kollane (E172)

Raudoksiid punane (E172)

*Xigduo 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polüvinüülalkohol (E1203)

Makrogool 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Raudoksiid kollane (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

PVC/PCTFE/Alu blisterpakend.

##### Pakendi suurused

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

60x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeritud üksikannuselistes blisterpakendites.

Multipakendis on 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. september 2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Rootsi

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

Retseptiravim.

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

- **Perioodilised ohutusaruanded (PSURid)**

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

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

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **KARP – SINISE KASTIGA**

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

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

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

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

#### **3. ABIAINED**

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

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
60x1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

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/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tabletti  
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletti  
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletti  
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabletti  
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

xigduo 5 mg/850 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLINE KARP – MULTIPAKENDI OSA - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

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

Multipakend: 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/850 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VAHEPEALSEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

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

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/850 mg

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP – SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

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

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
60x1 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tabletti  
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletti  
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletti  
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabletti  
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletti (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

xigduo 5 mg/1000 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLINE KARP – MULTIPAKENDI OSA - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

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

Multipakend: 196 (kaks 98 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. 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/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletti (multipakend)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VAHEPEALSEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

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

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

10 tabletiga blisterpakend: {päikese/kuu sümbol}

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

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AstraZeneca AB

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

10 tabletiga blisterpakend: {päikese/kuu sümbol}

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

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

#### Infolehe sisukord

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

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

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

Xigduot kasutatakse täiskasvanud (vähemalt 18-aastastel) patsientidel sellise suhkurtõve tüübi puhul, mida nimetatakse “2. tüüpi suhkurtõveks” ja mis algab tavaliselt vanemas eas. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis tähendab see, et teie kõhunääre ei tooda piisavalt insuliini või teie keha ei suuda toodetavat insuliini õigel viisil kasutada. See põhjustab kõrget suhkru (glükoosi) taset teie veres.

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

Diabeedi raviks:

- Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis dieedi ja füüsilise treeninguga.
- Seda ravimit kasutatakse juhul, kui teie suhkurtõbi ei allu ravile teiste suhkurtõve ravimitega.
- Arst võib soovitada teil võtta seda ravimit ainuravimina või koos teiste suhkurtõve vastaste ravimitega. See võib olla mõni teine suu kaudu võetav ravim ja/või süstena manustatav ravim, nt insuliin või GLP-1 retseptori agonist (aitab teie kehal insuliini tootmist tõsta, kui teie veresuhkur on kõrge).
- Arst võib soovitada teil dapaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmiselt sellele ravimile üle minna. Kui te võtate juba Xigduot, siis üleannustamise vältimiseks ärge võtke dapaglifloosiini ja metformiini tablette.

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

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

##### Xigduot ei tohi võtta:

- kui olete dapaglifloosiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

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

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

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

### **Laktatsidoosi risk**

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

**Katkestage Xigduo võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni** (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

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

Laktatsidoosi sümptomid on:

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

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

### **Järgmistel juhtudel pidage kohe nõu oma arstiga edasiste juhiste saamiseks:**

- kui teil on teadaolev geneetiliselt pärilik haigus, mis mõjutab mitokondreid (energiat tootvaid komponente rakkudes), nagu MELAS-e sündroom (*Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic acidosis, and Stroke-like episodes*); mitokondriaalne entsefalopaatia, müopaatia, laktatsidoos ja insuldilaadsed episoodid) või ema päritud diabeet ja kurtus (Maternally Inherited Diabetes and Deafness, MIDD);
- kui teil tekib pärast metformiiniga ravi alustamist ükskõik milline järgmistest sümptomitest: krambid, vaimsete võimete langus, raskused kehaliigutuste tegemisel, närvikahjustusele viitavad sümptomid (nt valu või tuimus), migreen ja kurtus.

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

- kui teil esineb 1. tüüpi suhkurtõbi – haiguse tüüp, mis algab tavaliselt noores eas ja mille korral teie organism ei tooda insuliini. Xigduot ei tohi kasutada selle seisundi raviks;
- kui teil esineb kehakaalu kiire kaotus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, tugev janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus lõhn hingeõhul, magus või metalli maitse suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil, võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on harvaesinev, kuid raske ja vahel eluohtlik seisund suhkurtõve korral, mis tekib, kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on tõusnud ja mis on nähtav analüüsides. Diabeetilise ketoatsidoosi risk võib tõusta pikemal paastumisel, alkoholi liigkasutamisel, veetustumisel, insuliini annuse ootamatul vähendamisel või insuliini vajaduse suurenemisel suurema kirurgilise protseduuri või raske haiguse tõttu;
- kui teil esineb häireid neerude töös. Teie arst kontrollib teie neerufunktsiooni;
- kui teie vereglükoosi sisaldus on väga kõrge, mis võib tekitada teil dehüdratsiooni (liiga suure koguse kehavedeliku kaotust). Organismi veekaotuse võimalikud sümptomid on loetletud lõigus 4. Enne ravi alustamist selle ravimiga teatage oma arstile, kui teil esineb mõni nendest sümptomitest;
- kui te võtate ravimeid vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed) ning kui teil on esinenud liigmadalat vererõhku (hüpotensioon). Rohkem teavet on esitatud allpool lõigu „Muud ravimid ja Xigduo“ all;
- kui teil tekivad sageli kuseteede infektsioonid. See ravim võib põhjustada kuseteede infektsioone ja arst võib vajalikuks pidada teie hoolikamat jälgimist. Kui teil areneb raske infektsioon, võib arst teie ravi ajutiselt muuta;

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

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

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

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

**Neerufunktsioon**

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

**Suhkur uriinis**

Selle ravimi toimemehhanismi tõttu sisaldab teie uriinianalüüs suhkrut.

**Lapsed ja noorukid**

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

**Muud ravimid ja Xigduo**

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

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

- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikume);
- kui te kasutate teisi veresuhkru hulka langetavaid ravimeid nagu insuliin või ravim nimega sulfonüüluurea. Arst võib pidada vajalikuks nende ravimite annuse vähendamist, et vältida teie veresuhkru taseme liiga madalale langemist (hüpoglükeemia);
- kui te võtate liitiumi, sest Xigduo võib vähendada liitiumi sisaldust teie veres;
- kui te kasutate tsimetidiini, ravimit, mida kasutatakse mao häirete puhul;
- kui te kasutate bronhilõõgasteid ( $\beta$ -2 agoniste), millega ravitakse astmat;
- kui te kasutate suukaudseid, süstitavaid või inhaleeritavaid kortikosteroide, millega ravitakse põletikke selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletiku puhul;
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid).

### **Xigduo alkoholiga**

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

### **Rasedus ja imetamine**

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

Rääkige oma arstile enne ravi alustamist selle ravimiga, kui te soovite oma last imetada või kui te imetate. Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal. Metformiin imendub väheses koguses rinnapiima. Ei ole teada, kas dapaglifloosin imendub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Naatriumisaldus**

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

## **3. Kuidas Xigduot võtta**

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

### **Kui palju ravimit võtta**

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

### **Selle ravimi võtmine**

- Neelake tablett tervelt alla koos poole klaasitäie veega.
- Võtke tablett söögi ajal – see vähendab maos tekkivate kõrvaltoimete riski.

- Võtke tabletti kaks korda päevas – üks tablett hommikul (hommikusöögiga) ja teine tablett õhtul (õhtusöögiga).

Arst võib teile seda ravimit määrata koos teiste veresuhkru hulka langetavate ravimitega. See võib olla/Need võivad olla suukaudselt võetav(ad) või süstena manustatav(ad) ravim(id), nt insuliin või GLP-1 retseptori agonist. Pidage meeles teis(t)e ravimi(te) võtmist, mille arst on teile määranud. See aitab saavutada parimaid tulemusi teie tervisele.

### **Dieet ja füüsiline koormus**

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

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

Kui te olete võtnud Xigduo tablette rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida laktatsidoos. Laktatsidoosi sümptomiteks on iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, lihaskrambid, tugev väsimus või kiirenenud hingamine. Kui teil ilmneb mõni nendest sümptomitest, võite te vajada koheselt haiglaravi, kuna laktatsidoos võib lõppeda surmaga. Lõpetage kohe selle ravimi kasutamine ja rääkige sellest otsekohe arstile või mingi lähimasse haiglasse (vt lõik 4). Võtke kaasa ravimi pakend.

### **Kui te unustate Xigduot võtta**

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

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

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

- **Diabeetiline ketoatsidoos**, esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Need on diabeetilise ketoatsidoosi tunnused (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):
  - ketokehade taseme tõus teie uriinis või veres;
  - kiire kehakaalu kaotus;
  - iiveldus või oksendamine;
  - kõhuvalu;
  - tugev janu;

- kiire ja sügav hingamine;
- segasus;
- ebatavaline unisus või väsimus;
- magus lõhn hingeõhus; magus või metallilõhn suus või ebatavaline lõhn uriinil või higil.

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

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

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

- **Kuseteede infektsioon**, mida täheldatakse sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st). Kuseteede raske infektsiooni sümptomid on järgnevad:
  - palavik ja/või külmavärinad
  - kõrvetustunne urineerimisel
  - valu küljes või seljas.

Kui näete uriinis verd, ehkki seda ei esine sageli, rääkige sellest otsekohe arstile.

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

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

Madala veresuhkru taseme sümptomid on järgmised:

- vappumine, higistamine, tugev ärevus, kiire südametöö
- näljatunne, peavalu, nägemise kahjustus
- meeleolu muutus või segasus.

Arst selgitab teile, kuidas ravida veresuhkru taseme langust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülal märgitud sümptomitest. Kui teil on madala veresuhkru taseme sümptomid, võtke glükoositabletti, sööge suure suhkrusisaldusega vahepala või jooge puuviljamahla. Võimaluse korral mõõtko veresuhkrusisaldust ja puhake.

**Muud kõrvaltoimed:**

**Väga sage**

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

**Sage**

- suguti või tupe genitaalinfektsioon (soor/kandidoos) (haigusnähtudeks võivad olla ärritus, sügelus, ebaharilik eritis või lõhn);
- seljavalu;
- ebamugavustunne urineerimisel, tavalisest suuremas koguses urineerimine või sagedasem urineerimisvajadus;
- kolesterooli või rasvade koguse muutus veres (nähtub testidest);
- punavererakkude sisalduse tõus veres (nähtub testidest);
- kreatiini renaalse kliirensi vähenemine (nähtub testidest) ravi alguses;
- maitsehäired;
- pearinglus;
- lööve;
- B<sub>12</sub>-vitamiini sisalduse vähenemine või madal sisaldus veres (sümptomiteks võivad olla tugev väsimus (kurnatus), valulik ja punetav keel (keelepõletik ehk glossiit), surisemistunne (paresteesia) või naha kahvatus või kollasus). Teie arst võib määrata mõned analüüsid, et välja

selgitada sümptomite põhjus, sest mõned neist võivad olla põhjustatud ka suhkurtõvest või tingitud teistest mitteseotud terviseprobleemidest.

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

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

**Väga harv**

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

**Kõrvaltoimetest teatamine**

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

## 5. Kuidas Xigduot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

**Mida Xigduo sisaldab**

- Toimeained on dapaglifloosin ja metformiinvesinikkloriid (metformiin HCl).

Üks Xigduo 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab dapaglifloosinpropaandiolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks Xigduo 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab dapaglifloosinpropaandiolmonohüdraati, mis vastab 5 mg dapaglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

- Teised koostisosad on:
  - tableti sisu: hüdroksüpropüültselluloos (E463), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), magneesiumstearaat (E470b), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A).
  - polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) (ainult Xigduo 5 mg/850 mg tabletis).

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Rootsi

#### **Tootja**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Rootsi

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

#### **Eesti**

AstraZeneca

#### **Norge**

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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