ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodorku metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Brązowe, dwuwypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 9,5 x 20 mm, z wytłoczonym symbolem "5/850" po jednej stronie oraz kodem "1067" po drugiej stronie.

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Żółte, dwuwypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 10,5 x 21,5 mm, z wytłoczonym symbolem "5/1000" po jednej stronie oraz kodem "1069" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ebymect jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontrolii podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi
- u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Wyniki badań klinicznych w analizowanych populacjach, wpływ na kontrolę glikemii i leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 90 ml/min)
Zalecane dawkowanie, to jedna tabletka dwa razy na dobę. Każda tabletka zawiera określoną dawkę dapagliflozyny oraz metforminy (patrz punkt 2).

U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi
Pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, powinni otrzymywać całkowitą dobową dawkę produktu Ebymect równoważną całkowitej dawce dobowej dapagliflozyny wynoszącej 10 mg oraz całkowitej dobowej już przyjmowanej dawce metforminy albo najbardziej zbliżonej do niej dawce, która jest odpowiednia ze względów terapeutycznych. W przypadku stosowania produktu Ebymect w skojarzeniu z insuliną lub lekami wzmagającymi wydzielanie insuliny takimi jak pochodne sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonylomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów przechodzących z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny i metforminy
Pacjenci przechodzący z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny (całkowita dawka dobowa 10 mg) oraz metforminy na leczenie produktem Ebymect powinni przyjmować takie same dawki dobowe dapagliflozyny oraz metforminy jak przyjmowane dotychczas lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia terapeutycznie.

Pominięcie dawki leku
W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki w tym samym czasie. Jeśli zbliża się czas podania kolejnej dawki, ominiętą dawkę należy pominąć.

Specjalne grupy pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy

Maksymalną dawkę dobową metforminy należy podzielić na 2-3 dawki dobowe. Przed rozważeniem włączenia metforminy u pacjentów z GFR < 60 ml/min należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu Ebymect o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1. Dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

GFR ml/min	Metformina	Dapagliflozyna
60-89	Maksymalna dawka dobowa wynosi 3,000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.	Maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobowa wynosi 2,000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobowa wynosi 1,000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest zmniejszona.

< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest znikoma.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Ze względu na to, że metformina jest eliminowana częściowo przez nerki oraz ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, produkt leczniczy powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów. Monitorowanie czynności nerek jest konieczne w celu łatwiejszego zapobiegania związanej ze stosowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Ebymect u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Ebymect należy podawać dwa razy na dobę, z posiłkami w celu zmniejszenia niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Ebymect jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa) (patrz punkt 4.4);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min;) (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- stanami ostrymi, które mogą spowodować zaburzenia czynności nerek, takimi jak:
  - odwodnienie,
  - ciężkie zakażenie,
  - wstrząs;
- ostrymi lub przewlekłymi chorobami, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takimi jak:
  - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
  - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
  - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- ostrym zatruciem alkoholowym, choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt leczniczy Ebymect i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

<u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</u>

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do obniżania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 ml/min jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Metformina jest wydalana przez nerki, a umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek zwiększają ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz również „Kwasica mleczanowa” w punkcie 4.4). Czynność nerek powinna być badana przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może ulec zaburzeniu, na przykład podczas rozpoczynania terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi lub podczas rozpoczynania leczenia NLPZ.

<u>Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji</u>

W związku z jej mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, np. u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem pomiaru wskaźnika hematokrytowego) oraz stężeń elektrolitów. U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera typu 2 sodu i glukozy (SGLT2), w tym dapagliflozyny, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzyca autoimmunologiczną dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować Ebymect u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jego skuteczności u tych pacjentów. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Ebymect i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania tego leku w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. U takich osób jest również bardziej prawdopodobne stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany czynności nerek, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB). Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Niewydolność serca

Doświadczenie z dapagliflozyną u pacjentów z klasy IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association, NYHA) jest ograniczone.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania leku u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

W związku z tym, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, pacjent z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze kontrolowaną tym lekiem, u którego wystąpią odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych lub kliniczne oznaki zachorowania (szczególnie choroby o niejasnym charakterze i słabo określonej) powinien zostać niezwłocznie przebadany czy nie występują u niego oznaki kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować pomiary stężeń elektrolitów oraz ciał ketonowych w surowicy, stężenia glukozy we krwi, oraz - jeżeli jest to wskazane – pH krwi, stężeń mleczanu, pirogronianu oraz metforminy.

W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych postaci kwasicy należy niezwłocznie zaprzestać leczenia i podjąć inne odpowiednie działania mające na celu korektę stwierdzonych zaburzeń.

Zmniejszenie stężenia/niedobór witaminy B_{12}

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Ryzyko wystąpienia małych stężeń witaminy B_{12} wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasem trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B_{12}. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B_{12} (na przykład po wystąpieniu niedokrwistości lub neuropatii) należy skontrolować stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B_{12} może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B_{12}. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak jest ono tolerowane, nie jest przeciwwskazane, a pacjent ma zapewnione leczenie wyrównujące niedobór witaminy B_{12} zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, tzn. że jest praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych dapagliflozyny oraz metforminy nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki zarówno dapagliflozyny jak i metforminy u osób zdrowych.

Nie przeprowadzano żadnych badań interakcji produktu Ebymect. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu.

Dapagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne
Leki moczopędne
Ten produkt leczniczy może nasilać działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny
Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonylomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną lub substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

Interakcje farmakokinetyczne
Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby ten produkt leczniczy zmieniał klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę
Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego wskazują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie ulega zmianie pod wpływem metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, woglibozy, hydrochorotiazydu, bumetanidyny, walsartanu lub symwastatyny.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (która jest induktorem wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się klinicznie istotnego efektu jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem).

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (który jest inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze
Dapagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki, a stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego wskazują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg i symwastatyny (substratu CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji symwastatyny oraz symwastatyny w postaci kwasu nie jest uważane za klinicznie istotne.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)
Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzano jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Substancje kationowe, które są eliminowane drogą wydzielania kanalikowego w nerkach (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą poprzez rywalizowanie o wspólne układy transportowe realizujące transport kanalikowy. Badanie przeprowadzone u siedmiorga przeciętnych, zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna, podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję ogólnoustrojową metforminy (AUC) o 50%, a C_{max} o 81%. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjenta kationowych produktów leczniczych eliminowanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego należy rozważyć uważne monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki leku w zakresie zalecanego dawkowania oraz zmiany stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Alkohol
Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako jednej z substancji czynnych (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod
Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii pokontrastowej, powodując kumulację metforminy i zwiększeniem ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznawiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można

wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania
Glikokortykoidy (podawane zarówno ogólnie jak i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych oraz leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemizującą (zwiększają stężenie glukozy we krwi). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, a pomiary stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane u pacjenta częściej, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, dawka leku obniżającego glikemię powinna zostać dostosowana w toku terapii innym produktem leczniczym oraz z chwilą zaprzestania jego stosowania.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny
Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonylomocznika, powodują hipoglikemię. Z tego względu podczas stosowania insuliny lub leków zwiększających wydzielanie insuliny z metforminą może być konieczne podawanie ich w zmniejszonych dawkach w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Ebymect lub dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach z zastosowaniem dapagliflozyny wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować tego produktu leczniczego w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ograniczone dane ze stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach z zastosowaniem metforminy nie wykazują szkodliwych oddziaływań tego leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Gdy pacjentka planuje zajście w ciążę, a także podczas ciąży, zaleca się, aby do leczenia cukrzycy nie stosować tego produktu leczniczego, lecz używać insuliny w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi na poziomie maksymalnie zbliżonym do normalnego, aby zredukować ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłową glikemią.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub dapagliflozyna (oraz/lub ich metabolity) przenikają do mleka kobiet. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają one wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka szczurzyc w fazie laktacji i jest również obecna w mleku kobiety w niewielkich ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu tego produktu leczniczego lub dapagliflozyny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność w przypadku jakiejkolwiek badanej dawki leku.

W odniesieniu do metforminy badania u zwierząt nie wykazały jej toksycznego oddziaływania na rozród (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Ebymect nie ma lub może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwania się maszynami. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię, oraz że zawroty głowy są działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania dapagliflozyny (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Wykazano, że produkt Ebymect jest biorównoważny podawanym łącznie dapagliflozynie i metforminie (patrz punkt 5.2). Nie prowadzono żadnych terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem tabletek Ebymect.

Dapagliflozyna plus metformina

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W analizie wyników 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, rezultaty dotyczące bezpieczeństwa były podobne do uzyskanych we wstępnej analizie zbiorczej 13 kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny (patrz niżej Dapagliflozyna, *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą w porównaniu z działaniami zgłaszanymi w odniesieniu do każdej z tych substancji osobno. W analizie zbiorczej dotyczącej osobnego stosowania dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą 623 pacjentów było leczonych dapagliflozyną 10 mg z metforminą, a 523 pacjentów przyjmowało placebo z metforminą.

Dapagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie określonej sumarycznej analizie 13 badań krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (DECLARE, patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny stosowanej z metforminą, badań klinicznych dotyczących stosowania samej dapagliflozyny, badań klinicznych dotyczących stosowania samej metforminy oraz podczas stosowania tych leków w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu. Żadne z tych działań nie zależało od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową. Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych[*,b,c] zakażenia układu moczowego[*,b,d]	zakażenia grzybicze[**]		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)[b,j]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną)[b]	zmniejszenie stężenia/niedobór witaminy B_{12}[a,j]	niedobór płynów[b,e] wzmożone pragnienie[**]	cukrzycowa kwasica ketonowa[b,j,k]	kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku[a] zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy żołądkowo-jelitowe[a,h]		zaparcia[**] suchość w ustach[**]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zaburzenia czynności wątroby[a] zapalenie wątroby[a]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka[l]			pokrzywka[a] rumień[a] świąd[a]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców[*]			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria) wielomocz[*,f]	częste oddawanie moczu w nocy[**]		cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy[**] świąd narządów płciowych[**]		
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt[g] obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego[b] dyslipidemia[i]	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego[**,b] zwiększenie stężenia mocznika we krwi[**]		

			zmniejszenie masy ciała**		

[a] Działanie niepożądane i częstość jego występowania dla metforminy są oparte na informacjach z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) metforminy dostępnej w Unii Europejskiej.
[b] Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.
[c] Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych obejmują np. wcześniej zdefiniowane określenia: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołędzi prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, drożdżakowe zapalenie żołędzi prącia, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.
[d] Infekcja dróg moczowych obejmuje preferowane określenia, wyszczególnione według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.
[e] Niedobór płynów obejmuje np. wcześniej zdefiniowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.
[f] Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.
[g] Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.
[h] Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.
[i] Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.
[j] Patrz punkt 4.4
[k] Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.
[l] Działanie niepożądane zostało zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu dapagliflozyny. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).
[*] Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.
[**] Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników oraz o ≥ 0,1% częściej oraz u o co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dapagliflozyna plus metformina
Hipoglikemia
W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą częstość występowania epizodów łagodnej hipoglikemii była podobna w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg plus metforminą (6,9%) oraz w grupie przyjmujących placebo plus metforminę (5,5%). Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii.

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, trwających do 24 tygodni, występowanie łagodnej hipoglikemii zgłaszano u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę 10 mg z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, a u 3,7% pacjentów, którzy przyjmowali placebo z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika. Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii.

Dapagliflozyna

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

Podczas stosowania dapagliflozyny jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdym z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo, do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych ciężka hipoglikemia występowała niezbyt często, a częstość ta była porównywalna w grupach pacjentów leczonych dapagliflozyną lub placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodne sulfonylomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę przez okres do 104 tygodni, po 24 i 104 tygodniach zdarzenia ciężkiej hipoglikemii obserwowano odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. Po 24 i 104 tygodniach częstość występowania lekkiej hipoglikemii wynosiła odpowiednio 40,3% i 53,1% wśród pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz 34,0% i 41,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym zgłoszenia odwodnienia, hipowolemii lub hipotensji) obserwowano u 1,1% osób przyjmujących 10 mg dapagliflozyny oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów a ich częstość była podobna w obu grupach, tj. przyjmujących dapagliflozynę i przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio
z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa
W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis, DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

Zakażenia układu moczowego
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a osoby z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

Wzrost wartości kreatyniny
Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤ 44 mikromola/l (≤ 0,5 mg/dl) w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m2), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest sprawą istotną. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny z ustroju za pomocą hemodializy. Najbardziej skuteczną metodą usuwania metforminy i mleczanu z ustroju jest hemodializa.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub zaburzeń równowagi elektrolitowej; nie obserwowano również klinicznie znaczącego wpływu na czas trwania odstępu QTc. Częstość występowania hipoglikemii była podobna, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie zależała od dawki. Odsetki zdarzeń niepożądanych, w tym odwodnienia lub hipotensji, były podobne jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym zmian stężeń elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Metformina

Nie obserwowano hipoglikemii po podaniu metforminy w dawce do 85 g, jednakże w takich okolicznościach wystąpiła kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie lub współistnienie innych zagrożeń lub czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest medycznym stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu (patrz punkt 4.4). Najbardziej skuteczną metodą eliminacji mleczanu i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, kombinacje doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD15.

Mechanizm działania

Produkt Ebymect łączy w sobie dwa produkty lecznicze o działaniu przeciwhiperglikemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem SGLT2 oraz chlorowodorek metforminy, który należy do leków z klasy biguanidów.

Dapagliflozyna
Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.

Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanaliku nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrzkłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinnym okresie przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest > 1400 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera w jelitach odpowiedzialnego za absorpcję glukozy.

Metformina
Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglikemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:
- poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy w mięśniach;
- poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).

Efekty farmakodynamiczne

Dapagliflozyna
U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również diurezą osmotyczną i zwiększeniem objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a dodatkowo wydalana objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było

z niewielkim i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, któremu nie towarzyszyły zmiany stężenia sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (przez 3-7 dni), któremu towarzyszyło utrzymujące się zmniejsze stężenia kwasu moczowego w surowicy. Po 24 tygodniach zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Parametry farmakodynamiczne dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny w dawce 10 mg jeden raz na dobę były porównywane u zdrowych ochotników. Hamowanie nerkowego wchłaniania zwrotnego glukozy w stanie stacjonarnym oraz ilość glukozy wydalanej z moczem w okresie 24 godzin były takie same w przypadku obu schematów dawkowania.

Metformina
U ludzi, niezależnie od jej oddziaływania na glikemię, metformina wywiera także korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to w odniesieniu do dawek terapeutycznych w kontrolowanych, średnioterminowych lub długoterminowych badaniach klinicznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów.

W badaniach klinicznych ze stosowaniem metforminy związane było utrzymanie stabilnej masy ciała lub umiarkowane zmniejszenie masy ciała.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie powikłań oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych są integralną częścią leczenia cukrzycy typu 2.

Jednoczesne podawanie dapagliflozyny i metforminy było badane u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowanych za pomocą samej diety i wysiłku fizycznego, oraz pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas przyjmowania samej tylko metforminy lub metforminy w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną), z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną. Leczenie skojarzone dapagliflozyną oraz metforminą we wszystkich dawkach wywoływało klinicznie istotną i statystycznie znamienną poprawę HbA1c oraz glikemii na czczo (fasting plasma glucose-FPG), w porównaniu z kontrolą. Klinicznie istotne efekty glikemiczne utrzymywały się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Zmniejszenie zawartości HbA1c we krwi było obserwowane we wszystkich podgrupach, w tym wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, czas trwania choroby oraz początkową wartość wskaźnika masy ciała (BMI). Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone dapagliflozyną i metforminą po 24 tygodniach obserwowana była klinicznie istotna i statystycznie znamienna poprawa średnich zmian masy ciała względem wartości początkowej. Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 208 tygodni. Dodatkowo, wykazano, że leczenie dapagliflozyną podawaną dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

W przeprowadzonym badaniu DECLARE dapagliflozyna jako uzupełnienie terapii podstawowej zmniejszyła częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń dotyczących nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Kontrola glikemiczna
Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej
W 52 tygodniowym badaniu klinicznym porównującym dapagliflozynę względem czynnego komparatora (badanie typu non-inferiority) z dodatkową fazą przedłużającą badanie o kolejne 52 i 104 tygodnie, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do metforminy była oceniana względem pochodnej sulfonylomocznika (glipizyd) w dołączeniu do metforminy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c > 6,5% oraz ≤ 10%). Wyniki badania wykazały podobne średnie zmniejszenie zawartości HbA1c względem wartości początkowej do tygodnia 52, w porównaniu z glipizydem, w ten sposób

dowodząc, że leczenie dapagliflozyną jest równie skuteczne co leczenie glipizydem w dołączeniu do metforminy (Tabela 3). Po tygodniu 104, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,14% w przypadku glipizydu. Po tygodniu 208, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0, 10% w przypadku dapagliflozyny oraz 0,20% w przypadku glipizydu. Po 52, 104 oraz 208 tygodniach, co najmniej jeden przypadek hipoglikemii wystąpił u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczonych glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniach 104. oraz 208. wynosił 56,2% i 39,7 w grupie leczonych dapagliflozyną a 50,0% i 34,6% w grupie leczonych glipizydem.

Tabela 3. Wyniki po 52 tygodniach (LOCF[a]) badania klinicznego z kontrolą względem czynnego komparatora, służącego porównaniu dapagliflozyny z glipizydem, stosowanych jako leczenie uzupełniające terapii metforminą

Parametr	**Dapagliflozyna + metformina**	**Glipizyd + metformina**
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	7,69	7,74
Zmiany względem wartości początkowych[c]	-0,52	-0,52
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina[c]	0,00[d]	
(95% CI)	(-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,44	87,60
Zmiany względem wartości początkowych[c]	-3,22	1,44
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina[c]	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14, -4,17)	

[a] LOCF: wynik uzyskany metodą przeniesienia naprzód wyniku ostatniej dokonanej obserwacji (pomiaru).
[b] Pacjenci randomizowani i leczeni, u których dostępne były wartości początkowe oraz co najmniej 1 wynik pomiaru po rozpoczęciu leczenia.
[c] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowych.
[d] Równoważność względem zestawu glipizyd + metformina.
* Wartości p < 0,0001.

Dapagliflozyna stosowana jako leczenie uzupełniające z metforminą w monoterapii, z metforminą stosowaną w skojarzeniu z sitagliptyną, pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną (z dodatkowymi lekami doustnymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez nich) powodowała statystycznie znamienne zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo (p < 0,0001; Tabele 4, 5 i 6). Dapagliflozyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę zapewniała statystycznie znamienne zmniejszenie wartości HbA1c po 16 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo (p < 0,0001; Tabela 4).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane po 24 tygodniach utrzymywało się w badaniach dotyczących stosowania kombinacji leków z zastosowaniem dapagliflozyny jako leczenia skojarzonego. W badaniu dotyczącym jej stosowania z metforminą, zmniejszenie zawartości HbA1c utrzymywało się do tygodnia 102 (-0,78% oraz 0,02% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych odpowiednio dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo). W 48 tygodniu terapii metforminą i sitagliptyną, skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowych dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo wyniosła odpowiednio -0,44% i 0,15%. Po 104 tygodniach terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% oraz -0,06% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych dla dapagliflozyny

10 mg oraz placebo. Po 48 oraz 104 tygodniach, dawka insuliny pozostawała stała, na poziomie średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości początkowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W tygodniu 48 i 104 w grupie przyjmującej placebo zaobserwowano zwiększenie zapotrzebowania o odpowiednio 10,5 j.m./dobę oraz 18,3 j.m./dobę względem wartości początkowej (średnia dobowa dawka 84 oraz 92 j.m.). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny a 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

W odrębnej analizie wyników uzyskanych u pacjentów przyjmujących insulinę oraz metforminę, zmniejszenie zawartości HbA1c podobne do obserwowanego w sumarycznej populacji badań klinicznych zostało stwierdzone u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą. Po 24 tygodniach, zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowych u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą wynosiła -0,93%.

Tabela 4. Wyniki trwających do 24 tygodni (LOCF[a]) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą lub z metforminą stosowaną z sitagliptyną

	Kombinacja leków terapii dodanej					
	Metformina[1]		**Metformina[1,b]**		**Metformina[1] + sitagliptyna[2]**	
	Dapagliflo-zyna 10 mg raz na dobę	**Placebo raz na dobę**	**Dapagliflo-zyna 5 mg dwa razy na dobę**	**Placebo dwa razy na dobę**	**Dapagliflo-zyna 10 mg raz na dobę**	**Placebo raz na dobę**
N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%) Wartości początkowe (średnia)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Zmiana względem wartości początkowych[d]	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Różnica względem placebo[d] (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7% Wartość skorygowana względem wartości początkowych	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Masa ciała (kg) Wartości początkowe (średnia)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Zmiana względem wartości początkowych[d]	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Różnica względem placebo[d] (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

[1] Metformina ≥ 1500 mg/dobę.
[2] Sitagliptyna 100 mg/dobę.
[a] LOCF: wynik ostatniej obserwacji (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód.
[b] 16-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo.
[c] Wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkoterminowego okresu leczenia podwójnie zaślepionego.

[d] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych.
* Wartości p < 0,0001 vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi.
** Wartości p < 0,05 vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi.
*** Procentowa zmiana masy ciała była analizowana jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (p < 0,0001); bezwzględna zmiana masy ciała (w kg) była analizowana z nominalną wartością p (p < 0,0001).

Tabela 5. Wyniki 24-tygodniowego kontrolowanego placebo badania klinicznego dapagliflozyny w terapii uzupełniającej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika

	Kombinacja leków terapii uzupełniającej	
	Pochodna sulfonylomocznika + metformina[1]	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**
N[a]	108	108
HbA1c (%)[b]		
Wartości początkowe (średnia)	8,08	8,24
Zmiana względem wartości początkowych[c]	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo[c] (95% CI)	−0,69* (−0,89, −0,49)	
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%		
Wartość skorygowana względem wartości początkowych	31,8*	11,1
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,57	90,07
Zmiana względem wartości początkowych[c]	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo[c] (95% CI)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

[1] Metformina (w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu) ≥1500 mg/dobę oraz maksymalna tolerowana dawka, która musi być równa co najmniej połowie dawki maksymalnej, sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.
[a] Pacjenci zrandomizowani i poddani leczeniu, u których wykonano pomiary wartości wyjściowych oraz uzyskano wynik co najmniej 1 późniejszego pomiaru skuteczności leczenia.
[b] Stężenie HbA1c analizowano przy użyciu metody LRM (analiza długookresowa pomiarów powtarzanych – ang. longitudinal repeated measures analysis).
[c] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana ze względu na wartość wyjściową.
* Wartość *p* < 0,0001 wyniku porównania z placebo + doustne leki obniżające glikemię. (przeciwhiperglikemiczne).

Tabela 6. Wyniki po 24 tygodniach (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą)

Parametr	**Dapagliflozyna 10 mg + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]**	**Placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości początkowych[c]	-0,90	-0,30
Różnica względem placebo[c]	-0,60*	

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]	Placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]
N[b]	194	193
(95% CI)	(-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości początkowych[c]	-1,67	0,02
Różnica względem placebo[c]	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
Średnia dobowa dawka insuliny (j.m.)[1]		
Wartości początkowe (średnia)[1]	77,96	73,96
Zmiana względem wartości początkowych[c]	-1,16	5,08
Różnica względem placebo[c]	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84, -3,63)	
Uczestnicy badania, u których średnia dobowa dawka insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

[a] LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (przed datą pierwszego zwiększenia dawki insuliny, o ile było konieczne) przeniesiony naprzód.
[b] Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego okresie leczenia podwójnie zaślepionego.
[c] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych i obecności doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy.
* Wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + insulina ± doustne leki zmniejszające stężenie glukozy.
** Wartości $p < 0,05$ vs. placebo + insulina ± doustne leki zmniejszające stężenie glukozy.
[1] Schematy ze zwiększeniem dawkowania insuliny (z uwzględnieniem insuliny krótkodziałającej, pośredniej oraz podstawowej) były dozwolone tylko, jeżeli uczestnicy spełnili określone a priori kryteria FPG.
[2] 50% uczestników stosowało insulinę w monoterapii w stanie początkowym; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki zmniejszające stężenie glukozy dodatkowo oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało samą metforminę, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a pozostali przyjmowali inne leki doustne zmniejszające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii
W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (5 mg lub 10 mg) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do leczenia pojedynczymi lekami przeprowadzono dwa trwające 24 tygodnie aktywnie kontrolowane badania, w których uczestniczyło łącznie 1236 pacjentów poprzednio nie stosujących farmakoterapii, z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 12%).

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji (Tabela 7) i doprowadziło do większych redukcji FPG (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 7. Wyniki 24 tygodniowego (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania z zastosowaniem dapagliflozyny i metforminy w terapii skojarzonej u pacjentów nie stosujących poprzednio farmakoterapii

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + metformina	Dapagliflozyna 10 mg	Metformina
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,10	9,03	9,03
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Różnica względem dapagliflozyny[c]	−0,53*		
(95% CI)	(−0,74, −0,32)		
Różnica względem metforminy[c]			
(95% CI)	−0,54*	−0,01	
	(−0,75, −0,33)	(−0,22, 0,20)	

[a] LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód.
[b] Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego podwójnie zaślepionego okresu leczenia.
[c] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych.
* Wartość p <0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu
W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym, aktywnie kontrolowanym badaniu porównano zastosowanie dapagliflozyny z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (agonista receptora GLP-1) do zastosowania samej dapagliflozyny i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób z niewłaściwą kontrolą glikemiczną podczas terapii metforminą (HbA1c ≥ 8% i ≤ 12%). We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało większą redukcję stężenia HbA1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samą dapagliflozyną i samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie skutków dodania dapagliflozyny i eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą z dodaniem samej dapagliflozyny lub samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg QD + eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Dapagliflozyna 10 mg QD + placebo QW	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczą substancją aktywną		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)

(95% CI)			
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczą substancją aktywną (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=raz na dobę, QW=raz w tygodniu, N= liczba pacjentów, CI=przedział ufności

[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥ 9,0%), tygodnia, zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.

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

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia samą metforminą (dapagliflozyna 10 mg raz na dobę lub dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub do leczenia metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, pochodną sulfonylomocznika lub do leczenia insuliną powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu z placebo (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tygodniach (dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub po 24 tygodniach. Efekt taki wystąpił już w 1. tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104. tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję FPG w 28 tygodniu: - 3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), w porównaniu do -2,73 mmol/l (- 49,2 mg/dl) dla samej dapagliflozyny (p <0,001) i - 2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) dla samego eksenatydu (p <0,001).

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie FPG w tygodniu 24.: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) w porównaniu do -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) w grupie placebo (p=0,001).

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie dapagliflozyny w dawce 10 mg jako terapii dodanej do leczenia sitagliptyną z metforminą doprowadziło do zmniejszenia stężenia glukozy w 2 godzinie po posiłku (w teście doustnego obciążenia glukozą) po 24 tygodniach, które utrzymywało się do 48. tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 28 tygodniu w porównaniu do każdej z substancji stosowanej osobno.

Masa ciała

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą, lub z metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną (ze stosowaniem dodatkowych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, w tym metforminy lub bez) powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała po 24 tygodniach (p < 0,0001, Tabele 4, 5 i 6). Działanie to utrzymywało się w badaniach długotrwałych. Po 48 tygodniach różnica masy ciała przy stosowaniu

dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą i z sitagliptyną względem placebo wynosiła -2,07 kg. Po 102 tygodniach, różnica masy ciała między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -2,14 oraz -2,88 kg.

Dapagliflozyna jako terapia dodana do leczenia metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała istotną statystycznie zmianę masy ciała w porównaniu z glipizydem o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 3), które utrzymała się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdej z substancji stosowanej osobno (Tabela 8).

W 24-tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą, w którym zastosowano dwuenergetyczną absorpcjometrię rentgenowską (ang. dual energy X-ray absorptiometry, DXA) w celu oceny składu ciała, w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą wykazano zmniejszenie w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masy tkanki tłuszczowej zmierzonych za pomocą DXA raczej niż masy tkanki mięśniowej (tzw. beztłuszczowej masy ciała) lub utraty płynów. Leczenie dapagliflozyną 10 mg w połączeniu z metforminą powodowało ilościowe (numeryczne) zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w podbadaniu obejmującym wykorzystanie rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie tętnicze
Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie dapagliflozyny 10 mg powodowało zmianę ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych o -3,7 mmHg a rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo po 24 tygodniach. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (-4,3 mmHg) w porównaniu do samej dapagliflozyny (-1,8 mmHg, $p <0,05$) i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów enzymu konwertującego lub sartanów) byli leczeni dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR $\geq$ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej w tygodniu 24.: -4,8 mmHg w porównaniu z -1,7 mmHg w grupie placebo ($p < 0,05$).

Pacjenci z wartością początkową HbA1c $\geq$ 9%
W określonej a priori analizie pacjentów z wartością początkową HbA1c $\geq$ 9,0% stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c po 24 tygodniach terapii dodanej do leczenia metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej: -1,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,53% w przypadku placebo).

Kontrola glikemii u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek CKD 3A (eGFR $\geq$ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2)

Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR $\geq$ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w

wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozyna[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej[b]	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo[b] (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej[c]	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo[c] (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.
[b] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej.
[c] Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej.
* p < 0,001.

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach

Badanie DECLARE (ang. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w celu określenia wpływu dapagliflozyny w porównaniu z placebo na wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym po dołączeniu tych leków do aktualnie stosowanej terapii podstawowej. U wszystkich pacjentów występowała cukrzyca typu 2 i albo co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥55 lat u mężczyzn i ≥60 lat u kobiet i jeden lub więcej z następujących czynników: dyslipidemia, nadciśnienie lub aktualne palenie tytoniu), albo rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa.

Spośród 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, u 6 974 (40,6%) rozpoznano chorobę układu sercowo-naczyniowego, a u 10 186 (59,4%) nie stwierdzono rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego. 8 582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 8 578 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy placebo; mediana obserwacji pacjentów wyniosła 4,2 roku.

Średni wiek populacji badania wyniósł 63,9 roku, 37,4% stanowiły kobiety. Łącznie 22,4% pacjentów miało cukrzycę od ≤5 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m^2.

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m^2, u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł < 60 ml/min/1,73 m^2, a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR] odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

Większość pacjentów (98%) stosowała jeden lub więcej przeciwcukrzycowych produktów leczniczych w chwili włączenia do badania, w tym metforminę (82%), insulinę (41%) i pochodną sulfonylomocznika (43%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego (ang.

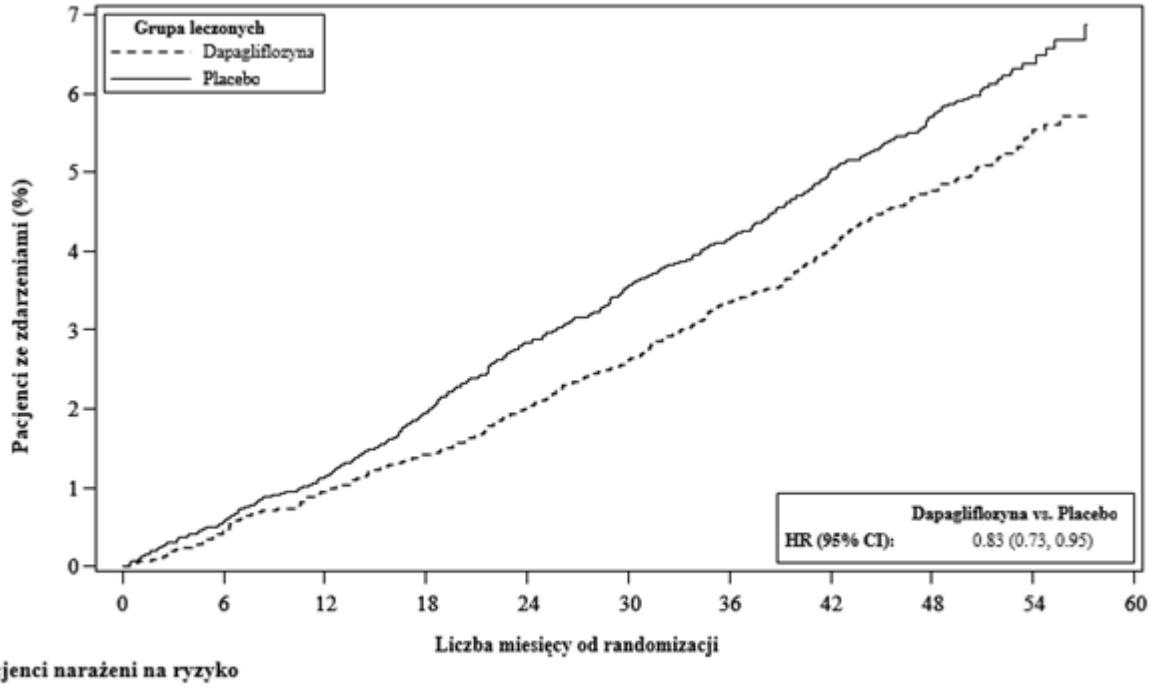
major adverse cardiac events, MACE) oraz czas do pierwszego zdarzenia złożonego w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego (p < 0,001 w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
Dapagliflozyna w dawce 10 mg wykazała przewagę nad placebo w zapobieganiu ocenianym łącznie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 1). Różnica w skutkach leczenia była spowodowana przypadkami hospitalizacji z powodu niewydolności serca, bez różnicy w zgonach z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 2).

Korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo obserwowano zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, jak i bez takiego rozpoznania, u pacjentów z wyjściową niewydolnością serca lub bez niej i była ona spójna we wszystkich najważniejszych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, czynność nerek (ang. glomerular filtration rate, eGFR) i region.

Rycina 1: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



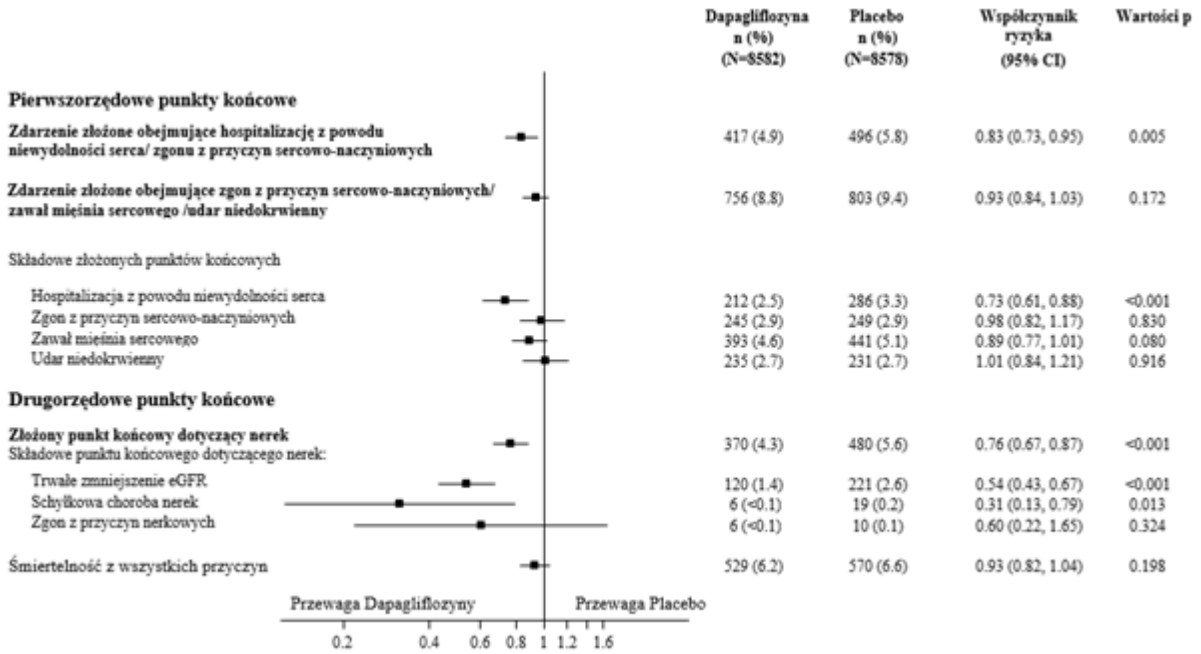
Pacjenci narażeni na ryzyko

Dapagliflozyna:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu.
HR- ang. hazard ratio = współczynnik ryzyka CI - ang. confidence interval = przedział ufności.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE (p=0,172). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

Rycina 2: Wpływ leczenia na pierwszorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe oraz na drugorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone ≥ 40% zmniejszenie eGFR do eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.
CI=przedział ufności.

Nefropatia
Dapagliflozyna zmniejszała częstość występowania zdarzeń złożonych obejmujących potwierdzone, trwałe zmniejszenie eGFR, schyłkową chorobę nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Różnica pomiędzy grupami była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej; trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych (Rycina 2).

Współczynnik ryzyka dotyczący czasu do wystąpienia nefropatii (trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych) wyniósł 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo.

Dodatkowo, dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania nowych przypadków utrzymującej się albuminurii (współczynnik ryzyka 0,79 [95% CI 0,72; 0,87] oraz prowadziła do zwiększenia regresji makroalbuminurii (współczynnik ryzyka 1,82 [95% CI 1,51; 2,20] w porównaniu z placebo.

Metformina
W prospektywnym, randomizowanym (UKPDS) badaniu klinicznym określono długoterminową korzyść intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu terapii samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wszelkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie przyjmujących metforminę (29,8 przypadków/1000 pacjentolat) względem leczonych samą dietą (43,3 przypadków/1000 pacjentolat), p=0,0023 oraz względem leczonych pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie (40,1 przypadków/1000 pacjentolat), p=0,0034;

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny związanej z cukrzycą: metformina 7,5 przypadku/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 przypadków/1000 pacjentolat, p=0,017;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny: metformina 13,5 przypadku/1000 pacjentolat względem leczonych samą dietą 20,6 przypadku/1000 pacjentolat, (p=0,011), oraz względem leczonych pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie 18,9 przypadków/1000 pacjentolat (p=0,021);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 przypadków/1000 pacjentolat, sama dieta 18 przypadków/1000 pacjentolat, (p=0,01).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ebymect we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uważa się, że produkt złożony Ebymect w tabletkach jest biorównoważny podawanym w skojarzeniu odpowiadającym dawkom dapagliflozyny oraz chlorowodorku metforminy w osobnych tabletkach.

Farmakokinetykę dapagliflozyny stosowanej w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę porównano u zdrowych ochotników. Podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało podobną ekspozycją ogólną (AUC_{ss}) w okresie 24 godzin jak w przypadku dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę. Zgodnie z przewidywaniami, w porównaniu z dawkowaniem 10 mg raz na dobę podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało mniejszym stężeniem maksymalnym (C_{max}) dapagliflozyny w osoczu oraz większym stężeniem minimalnym dapagliflozyny w osoczu (C_{min}).

Interakcje z pokarmem

Podawanie tego produktu leczniczego u zdrowych ochotników po posiłku bogatotłuszczowym w porównaniu do podawania na czczo skutkowało taką samą ekspozycją zarówno na dapagliflozynę jak i na metforminę. Posiłek powodował opóźnienie wystąpienia stężeń maksymalnych o 1 do 2 godzin oraz zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 29% w przypadku dapagliflozyny oraz o 17% w przypadku metforminy. Te zmiany nie są uważane za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu u dzieci i młodzieży nie była badana.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład tego produktu leczniczego.

Dapagliflozyna

Wchłanianie
Dapagliflozyna jest szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie dapagliflozyny w osoczu (C_{max}) osiągane jest zwykle w czasie do 2 godzin po podaniu na czczo. Wartości średnich geometrycznych C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność dapagliflozyny po podaniu doustnym dawki 10 mg wynosi 78%.

Dystrybucja

Dapagliflozyna wiąże się z białkami osocza w około 91%. Wiązanie się dapagliflozyzny z białkiem nie ulega zmianom w różnych stanach chorobowych (np. w niewydolności nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm
Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do 3-O-glukuronidu dapagliflozyny, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie mają udziału w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi. Powstawanie 3-O-glukuronidu dapagliflozyny odbywa się za pośrednictwem UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie w eliminacji dapagliflozyny.

Eliminacja
Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem, przy czym mniej niż 2% dapagliflozyny jest wydalane w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C, odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość
Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka nie zmienia się w czasie podczas stosowania powtarzanych dawek dobowych w okresie do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
W stanie stacjonarnym (podczas dawkowania 20 mg raz na dobę przez 7 dni) średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek była o odpowiednio 32%, 60% i 87% większa niż u osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem w wysokim stopniu zależało od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Wpływ hemodializy na ekspozycję na dapagliflozynę nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby
U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC dapagliflozyny były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u zdrowych ochotników z porównywalnej grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące.
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o odpowiednio 40% i 67% od wartości obserwowanych w porównywalnej grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u osób w wieku do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na związane z wiekiem pogorszenie czynności nerek. Brak wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na lek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Płeć
Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa
Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są uważane za klinicznie znaczące.

Dzieci
Farmakokinetyka i farmakodynamika (glukozuria) u dzieci w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 były podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

Metformina

Wchłanianie
Po doustnym podaniu metforminy t_{max} wynosi 2,5 godziny. Bezwzględna biodostępność w przypadku przyjęcia tabletki metforminy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po doustnym przyjęciu dawki niewchłonięta część leku wydalona z kałem wynosi 20-30%.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i jest niepełne. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy ma charakter nieliniowy. Podczas podawania metforminy w zwykle stosowanych dawkach i schematach dawkowania stan stacjonarny stężeń w osoczu jest osiągany w czasie do 24-48 godzin i wynoszą one zasadniczo mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenia metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczały 5 µg/ml, nawet podczas stosowania dawek maksymalnych.

Dystrybucja
Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. Metformina przenika i umiejscawia się w erytrocytach. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe niż maksymalne stężenie w osoczu i pojawia się po mniej więcej tym samym czasie. Krwinki czerwone najwyraźniej stanowią drugorzędowy przedział dystrybucji. Średnia wartość V_d mieściła się w zakresie 63-276 litrów.

Metabolizm
Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie stwierdzono występowania jakichkolwiek metabolitów metforminy.

Eliminacja
Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na to, że metformina jest eliminowana w drodze filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu metforminy pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (stwierdzonym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny) okres półtrwania metforminy w osoczu i we krwi jest wydłużony a klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do zmniejszenia klirensu kreatyniny, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie dapagliflozyny oraz metforminy łącznie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają przedkliniczne dane bezpieczeństwa odnoszące się do poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu Ebymect.

Dapagliflozyna

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, dapagliflozyna nie powodowała indukcji nowotworów u myszy ani u szczurów, w jakichkolwiek dawkach stosowanych w tych badaniach.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój
Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi ze względu na dojrzewanie nerek u człowieka) oraz podczas karmienia piersią wiążą się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w okresie od 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu każdej z dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej badanej dawce była ≥ 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym powiększeniem nerek obserwowanym po zastosowaniu każdej z dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie cofnęły się całkowicie w ciągu około 1-miesięcznego okresu obserwacji po podawaniu leku.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed- i poporodowego, szczury-matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badanie, aby ocenić ekspozycję na dapagliflozynę w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa matek otrzymujących lek, ale tylko w odniesieniu do największej badanej dawki (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa ograniczała się do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych szczurów i obserwowana była jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dobę (związanych z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29-krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność u matek była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższej badanej dawki i ograniczała się do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia w czasie podania leku. Wielkość dawki, która nie powoduje dostrzegalnych efektów ubocznych (NOAEL) w zakresie toksycznego oddziaływania na rozwój, najmniejsza badana dawka, związana jest ekspozycją układową u szczurzycy-matki, która stanowi w przybliżeniu 19-krotność wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w okresach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano ani toksyczności u matki ani toksycznego oddziaływania na rozwój po zastosowania którejkolwiek z badanych dawek; największej badanej dawce towarzyszyła ekspozycja układowa odpowiadająca 1191-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogennego przy ekspozycjach do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

Metformina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój osobniczy nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Magnezu stearynian (E470b)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)

Otoczka tabletki

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol (3350) (E1521)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol (3350) (E15201)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga stosowania żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/Aluminium.

Wielkość opakowań

14, 28, 56 oraz 196 (2 paczki po 98) tabletek powlekanych w blistrach z oznakowanymi dniami tygodnia bez perforacji po 14 tabletek.
60 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji po 10 tabletek.
60x1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/15/1051/001 Ebymect 5 mg/850 mg 14 tabletek
EU/1/15/1051/002 Ebymect 5 mg/850 mg 28 tabletek
EU/1/15/1051/003 Ebymect 5 mg/850 mg 56 tabletek
EU/1/15/1051/004 Ebymect 5 mg/850 mg 60 tabletek
EU/1/15/1051/005 Ebymect 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)
EU/1/15/1051/006 Ebymect 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletek

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/15/1051/007 Ebymect 5 mg/1000 mg 14 tabletek
EU/1/15/1051/008 Ebymect 5 mg/1000 mg 28 tabletek
EU/1/15/1051/009 Ebymect 5 mg/1000 mg 56 tabletek
EU/1/15/1051/010 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 tabletek
EU/1/15/1051/011 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)
EU/1/15/1051/012 Ebymect 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2015
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1051/001 Ebymect 5 mg/850 mg 14 tabletek
EU/1/15/1051/002 Ebymect 5 mg/850 mg 28 tabletek
EU/1/15/1051003 Ebymect 5 mg/850 mg 56 tabletek
EU/1/15/1051/004 Ebymect 5 mg/850 mg 60 tabletek
EU/1/15/1051/005 Ebymect 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebymect 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

196 (2 paczki po 98) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebymect 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

KARTON WEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

98 tabletek powlekanych. Nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebymect 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

JEDNODAWKOWY BLISTER (Z PERFORACJĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (BEZ PERFORACJI) – 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia, BEZ PERFORACJI – 14 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela
{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1051/007 Ebymect 5 mg/1000 mg 14 tabletek
EU/1/15/1051/008 Ebymect 5 mg/1000 mg 28 tabletek
EU/1/15/1051/009 Ebymect 5 mg/1000 mg 56 tabletek
EU/1/15/1051/010 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 tabletek
EU/1/15/1051/011 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebymect 5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebymect 5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

KARTON WEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

98 tabletek powlekanych. Nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebymect 5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

JEDNODAWKOWY BLISTER (Z PERFORACJĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (BEZ PERFORACJI) – 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia, BEZ PERFORACJI – 14 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela
{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ebymect 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Ebymect 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ebymect i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebymect
3. Jak stosować lek Ebymect
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ebymect
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ebymect i w jakim celu się go stosuje

Ebymect zawiera dwie różne substancje czynne: dapagliflozynę i metforminę. Obie należą do grupy leków określanych mianem doustnych leków przeciwcukrzycowych. Są to leki przyjmowane doustnie w cukrzycy.

Ebymect jest stosowany w leczeniu cukrzycy zwanej cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych). U pacjentów z cukrzycą typu 2 trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub organizm nie jest w stanie reagować prawidłowo na insulinę wytwarzaną we właściwej ilości, przez co znacznie zwiększa się stężenie cukru we krwi. Ten lek powoduje, że nadmiar cukru jest wydalany z organizmu wraz z moczem i obniża stężenie cukru (glukozy) we krwi.
- Działanie dapagliflozyny polega głównie na usuwaniu nadmiaru cukru we krwi. Może również pomóc w zapobieganiu chorobom serca.
- Metformina działa głównie poprzez hamowanie produkcji glukozy w wątrobie.

W leczeniu cukrzycy typu 2:
- Lek ten należy stosować razem z zaleconą dietą i programem ćwiczeń fizycznych.
- Lek ten jest stosowany, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli cukrzycy za pomocą innych leków przeciwcukrzycowych.
- Lekarz może zalecić stosowanie wyłącznie tego leku lub tego leku razem z innymi lekami używanymi w leczeniu cukrzycy. Mogą to być inne leki przyjmowane doustnie (oraz) lub lek podawany we wstrzyknięciach.
- Jeśli pacjent aktualnie przyjmuje zarówno dapagliflozynę jak i metforminę w osobnych tabletkach lekarz może zalecić zmianę terapii na leczenie tym lekiem. W celu uniknięcia przedawkowania nie należy kontynuować przyjmowania dapagliflozyny i metforminy, gdy pacjent przyjmuje Ebymect.

Istotne jest dalsze przestrzeganie zaleceń dotyczących diety i wysiłku fizycznego przekazanych pacjentowi przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebymect

Kiedy nie stosować leku Ebymect:

- jeżeli u pacjenta stwierdzono uczulenie (alergię) na dapagliflozynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeżeli u pacjenta ostatnio wystąpiła śpiączka cukrzycowa;
- jeżeli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej" poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust;
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek;
- jeśli u pacjenta występują choroby, które mogą pogorszyć czynność nerek, np.:
  - utrata dużej ilości wody z organizmu (odwodnienie), np. z powodu długotrwałej lub ciężkiej biegunki lub w wypadku powtarzających się wymiotów;
  - ciężka infekcja;
  - poważne problemy z krążeniem krwi (wstrząs);
- jeśli u pacjenta występuje choroba, która może zaburzać dostarczenie krwi do narządów np.:
  - niewydolność serca;
  - trudności w oddychaniu z powodu ostrej choroby serca lub płuc;
  - jeżeli pacjent przebył niedawno zawał mięśnia sercowego;
  - poważne zaburzenia krążenia krwi (wstrząs);
- jeżeli u pacjenta obecne są choroby lub zaburzenia czynności wątroby;
- jeżeli pacjent spożywa duże ilości alkoholu, codziennie albo tylko od czasu do czasu (należy zapoznać się z punktem „Lek Ebymect a alkohol").

Nie należy przyjmować tego leku, jeżeli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Ebymect może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).
Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Ebymect, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Ebymect i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.
Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:
- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Przed rozpoczęciem oraz podczas przyjmowania tego leku Ebymect należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce:

- jeśli u pacjenta wystąpi szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej" – rzadkim, ale ciężkim, czasami zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych" w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- jeżeli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1 – organizm pacjenta nie produkuje insuliny. Leku Ebymect nie należy stosować do leczenia tego zaburzenia.
- jeżeli pacjent ma bardzo duże stężenie glukozy we krwi, co może skutkować odwodnieniem organizmu (utratą zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy odwodnienia wymienione są w punkcie 4. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów;
- jeżeli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano niżej, w punkcie „Lek Ebymect a inne leki";
- jeżeli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego; ten lek może przyczyniać się do rozwoju zakażeń układu moczowego i dlatego lekarz może zlecić częstsze badania kontrolne aby dokładniej kontrolować stan zdrowia pacjenta; w przypadku zaistnienia u pacjenta poważnego zakażenia lekarz może rozważyć czasową zmianę stosowanego leczenia.

Jeżeli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub jeżeli pacjent nie jest pewny), należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera

Zabiegi chirurgiczne
Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Ebymect podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Ebymect.

Czynność nerek
Czynność nerek powinna zostać zbadana przed rozpoczęciem terapii lekiem Ebymect. Podczas leczenia tym produktem lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Kontrolowanie stanu stóp
Ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Glukoza w moczu
Ze względu na mechanizm działania tego leku, podczas leczenia badania laboratoryjne będą wykazywać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat i starsze)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje ryzyko zmniejszenia czynności nerek oraz przyjmowania innych leków (patrz „Kontrola czynności nerek” powyżej oraz „Inne leki i Ebymect” poniżej).

Dzieci i młodzież
Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został on przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Ebymect a inne leki
Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Ebymect przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Ebymect.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Ebymect przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne);
- inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodne sulfonylomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek tych innych leków, aby zapobiec wystąpieniu u pacjenta zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii);
- jeśli pacjent przyjmuje lit, ponieważ lek Ebymect może zmniejszać ilość litu we krwi;
- cymetydyna, lek stosowany w leczeniu chorób i dolegliwości żołądkowych;
- leki rozszerzające oskrzela (agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych), które są używane w leczeniu astmy;
- kortykosteroidy (używane w leczeniu stanów zapalnych w takich chorobach jak astma i zapalenie stawów) podawane doustnie, w zastrzykach lub wziewnie;
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb);
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).

Stosowanie leku Ebymect z alkoholem
Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Ebymect, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią
Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna przerwać stosowanie leku Ebymect, ponieważ nie zaleca się jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze (czyli w ostatnich 6 miesiącach) ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli glikemii podczas ciąży.

Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować ten lek. Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią. Metformina przenika do mleka karmiących matek w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy dapagliflozyna przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Ten lek nie ma wpływu lub ma pomijalnie mały wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, które zmniejszają zawartość cukru we krwi, takimi jak insulina lub pochodne sulfonylomocznika, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się osłabieniem, uczuciem zawrotu głowy, wzmożoną potliwością, szybką akcją serca, zaburzeniami widzenia lub trudnościami w koncentracji, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani używać narzędzi i obsługiwać maszyn, jeżeli pacjent zacznie odczuwać te objawy.

Ebymect zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ebymect

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku stosować
- Ilość tego leku, jaką pacjent będzie przyjmować różni się w zależności od stanu pacjenta oraz aktualnie przyjmowanych dawek metforminy oraz/lub odrębnie przyjmowanych tabletek dapagliflozyny i metforminy. Lekarz poinformuje pacjenta dokładnie jakiej mocy tabletki tego leku pacjent ma przyjmować.
- Zalecana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę.

Stosowanie leku
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletkę należy przyjmować w trakcie posiłku. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych ze strony żołądka.
- Tabletki należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną rano (podczas śniadania) a jedną wieczorem (podczas kolacji).

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, aby obniżyć stężenie cukru we krwi. Mogą być to leki przyjmowane doustnie lub podawane we wstrzyknięciu, takie jak insulina lub agonista receptora GLP-1. Należy pamiętać, aby przyjmować te inne leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Dieta i wysiłek fizyczny
Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy nadal stosować właściwą dietę i uprawiać ćwiczenia, nawet jeżeli pacjent stosuje ten lek. Ważne jest więc, aby nadal stosować się do zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących diety i ćwiczeń; w szczególności, jeżeli pacjent stosuje dietę cukrzycową mającą na celu utrzymanie właściwej masy ciała, pacjent powinien kontynuować tę dietę podczas stosowania tego leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ebymect
W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Ebymect, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. Do objawów kwasicy mleczanowej należą: silne nudności lub wymioty, ból brzucha, kurcze mięśni, ciężkie zmęczenie lub utrudnienie oddychania. W przypadku wystąpienia u pacjenta kwasicy mleczanowej pacjent może natychmiast wymagać hospitalizacji, ponieważ kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki. W takiej sytuacji należy natychmiast zaprzestać przyjmowania tego leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem (patrz punkt 2). Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Ebymect
W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją natychmiast po przypomnieniu sobie o niej. Jeżeli pacjent nie przypomni sobie o dawce leku do czasu przyjęcia kolejnej dawki, powinien opuścić pominiętą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku zgodnie ze zwykłym harmonogramem. Nie należy stosować dawki podwójnej tego leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Ebymect
Nie należy przerywać stosowania tego leku bez porozumienia z lekarzem. Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Ebymect i natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych poważnych lub potencjalnie poważnych objawów niepożądanych:

- **Kwasica mleczanowa,** występująca bardzo rzadko (może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób)

Lek Ebymect może bardzo rzadko powodować wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Ebymect i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **Cukrzycowa kwasica ketonowa** (rzadko, może dotyczyć do 1 na 1000 osób)

Objawy kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności"):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych" w moczu lub we krwi,
- szybka utrata masy ciała,
- nudności lub wymioty,
- ból brzucha,
- silne pragnienie,
- szybkie i głębokie oddechy,
- splątanie,
- nietypowa senność lub zmęczenie,
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Ebymect.

- **Martwicze zapalenie powięzi krocza** lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem obserwowane bardzo rzadko.

Należy przerwać stosowanie leku Ebymect i jak najszybciej skonsultować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych poważnych lub potencjalnie poważnych objawów niepożądanych:

- **Zakażenia układu moczowego**, obserwowane często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób).

Oznaki i objawy ciężkiego zakażenia układu moczowego:

- gorączka i (lub) dreszcze,
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu,
- ból pleców lub boku tułowia.

Niezbyt często u pacjenta może pojawić się krew w moczu, należy wówczas niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** – obserwowane bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób) podczas stosowania tego leku z pochodnymi sulfonylomocznika lub z innymi lekami zmniejszającymi zawartość cukru we krwi, takimi jak insulina.

Objawy małego stężenia cukru we krwi:

- drżenie, poty, uczucie niepokoju, przyspieszona akcja serca,

- uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia,
- zmiany nastroju lub uczucie splątania.

Lekarz poinformuje jak należy postępować w przypadku za małego stężenia cukru we krwi i co robić, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów małego stężenia cukru we krwi należy zjeść tabletki glukozy, przekąskę o wysokiej zawartości cukru lub wypić sok owocowy. Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć.

Inne działania niepożądane obejmują:
Bardzo częste
- nudności, wymioty,
- biegunka lub ból brzucha,
- utrata łaknienia.

Częste
- zakażenia narządów płciowych (pleśniawki) członka lub pochwy (np. podrażnienie, świąd, nietypowa wydzielina lub przykry zapach),
- ból pleców,
- dyskomfort przy oddawaniu wody (moczu), oddawanie większej niż zwykle ilości wody lub potrzeba częstszego oddawania wody,
- zmiany stężenia cholesterolu lub substancji tłuszczowych we krwi (stwierdzane w badaniach laboratoryjnych),
- zwiększenie liczby krwinek czerwonych we krwi (stwierdzane w badaniach laboratoryjnych),
- obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych) na początku leczenia,
- zaburzenia smaku,
- zawroty głowy,
- wysypka,
- zmniejszone lub małe stężenie witaminy B_{12} we krwi (objawy mogą obejmować skrajne zmęczenie, ból i zaczerwienienie języka (zapalenie języka), uczucie mrowienia (parestezje) lub blade bądź żółte zabarwienie skóry). Lekarz może zlecić pacjentowi wykonanie pewnych badań, aby zidentyfikować przyczynę objawów, ponieważ niektóre z nich mogą być także spowodowane cukrzycą lub innymi problemami zdrowotnymi niezwiązanymi z leczeniem.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu (odwodnienie, którego objawy mogą obejmować dużą suchość lub lepkość w ustach, wydalanie małej ilości moczu lub niewydalanie moczu lub szybkie bicie serca),
- zakażenia grzybicze,
- pragnienie,
- zaparcia,
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz,
- suchość w ustach,
- zmniejszenie masy ciała,
- zwiększenie stężenia kreatyniny (stwierdzone w laboratoryjnych badaniach krwi) na początku leczenia,
- zwiększenie stężenia mocznika (stwierdzone w laboratoryjnych testach krwi),
- zaburzenia czynności nerek.

Bardzo rzadkie
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zapalenie wątroby,
- zaczerwienienie skóry (rumień), świąd lub swędząca wysypka (pokrzywka),
- zapalenie nerek (cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można

zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ebymect

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ebymect

- Substancjami czynnymi leku są dapagliflozyna oraz chlorowodorek metforminy (metforminy HCl).

Każda tabletka powlekana Ebymect 5 mg/850 mg zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.
Każda tabletka powlekana Ebymect 5 mg/1000 mg zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodorku metforminy.

- Inne składniki tabletki to:
  - Rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza (E463), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), magnezu stearynian (E470b), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A).
  - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol (3350) (E1521), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko Ebymect 5 mg/850 mg).

Jak wygląda lek Ebymect i co zawiera opakowanie

- Lek Ebymect 5 mg/850 mg ma postać owalnych, brązowych tabletek powlekanych o wymiarach 9,5 x 20 mm z wytłoczonym symbolem “5/850” po jednej stronie oraz kodem “1067” po drugiej stronie.
- Lek Ebymect 5 mg/1000 mg ma postać owalnych, żółtych tabletek powlekanych o wymiarach 10,5 x 21,5 mm z wytłoczonym symbolem “5/1000” po jednej stronie oraz kodem “1069” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane leku Ebymect 5 mg/850 mg oraz tabletki powlekane Ebymect 5 mg/1000 mg są dostępne w blistrach z PCV/PCTFE/Aluminium. Produkt jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 oraz 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych w blistrach z oznakowanymi dniami tygodnia bez perforacji po 14 tabletek, 60 tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji po 10 tabletek, 60x1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

Portugal
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Tel: +351 22 986 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.

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

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu