

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Viena tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna (*dapagliflozin*), un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Viena tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna (*dapagliflozin*), un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Brūnas, abpusēji izliktas, 9,5 x 20 mm ovālas apvalkotās tabletes ar iegravējumu „5/850” vienā pusē un „1067” otrā pusē.

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, abpusēji izliktas, 10,5 x 21,5 mm ovālas apvalkotās tabletes ar iegravējumu “5/1000” vienā pusē un “1069” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ebymect ir indicēts pieaugušajiem 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā kā papildlīdzeklis diētai un fiziskai aktivitātei:

- pacientiem, kuru glikēmija ir nepietiekami kontrolēta tikai ar maksimālo panesamo metformīna devu;
- papildus citām zālēm cukura diabēta ārstēšanā pacientiem, kuru glikēmija netiek pietiekami kontrolēta ar metformīnu un šīm zālēm;
- pacientiem, kuri jau lieto dapagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu formā.

Pētījumu rezultātus par kombinācijām ar citām zālēm, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem traucējumiem, kā arī pētītajām pacientu grupām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] \geq 90 ml/min)

Ieteicamā deva ir pa vienai tabletei divas reizes dienā. Vienā tabletē ir fiksēta dapagliflozīna un metformīna deva (skatīt 2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glikēmiju, saņemot metformīna monoterapiju vai metformīna kombināciju ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai,

Pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glikēmiju, saņemot metformīna monoterapiju vai metformīna un citu zāļu kombināciju, Ebymect jālieto kopējā dienas devā, kas atbilst 10 mg dapagliflozīna kopā ar jau lietoto kopējo metformīna dienas devu vai tuvāko terapeitiski piemēroto metformīna devu. Lietojot Ebymect kombinācijā ar insulīnu vai ar insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var apsvērt mazāku insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ar šīm zālēm aizstāj atsevišķas dapagliflozīna un metformīna tabletes

Pacientiem, kuri atsevišķas dapagliflozīna (10 mg kopējā dienas deva) un metformīna tabletes aizstāj ar Ebymect, jālieto tā pati dapagliflozīna un metformīna dienas deva, kas jau tiek lietota, vai arī tuvākā terapeitiski piemērotā metformīna deva.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients atceras. Tomēr divkāršu devu nedrīkst lietot tajā pašā laikā. Ja ir tuvu nākamās devas lietošanas laiks, aizmirstā deva ir jāizlaiž.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu), jāizskata pirms terapijas sākšanas apsvēršanas pacientiem ar GFĀ $<$ 60 ml/min.

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Ebymect, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

1. tabula. Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

GFĀ ml/min	Metformīns	Dapagliflozīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3000 mg. Var apsvērt devas samazināšanu, ja nieru darbība pasliktinās.	Maksimālā dienas deva ir 10 mg.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2000 mg. Sākuma deva nedrīkst pārsniegt pusi no maksimālās devas.	Maksimālā dienas deva ir 10 mg.
30-44	Maksimālā dienas deva ir 1000 mg. Sākuma deva nedrīkst pārsniegt pusi no maksimālās devas.	Maksimālā dienas deva ir 10 mg. Dapagliflozīna glikozes līmeni pazeminošā efektivitāte ir samazināta.
$<$ 30	Metformīns ir kontrindicēts.	Maksimālā dienas deva ir 10 mg. Ierobežotās pieredzes dēļ nav ieteicams uzsākt ārstēšanu ar dapagliflozīnu pacientiem ar GFĀ $<$

		25 ml/min. Iespējams, ka dapagliflozīnam nav glikozes līmeni pazeminošās efektivitātes.
--	--	--

Aknu darbības traucējumi

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Tā kā metformīns no organisma daļēji tiek izvadīts caur nierēm un tā kā gados vecākiem cilvēkiem ir lielāka vājākas nieru darbības iespēja, palielinoties pacienta vecumam, šīs zāles jālieto piesardzīgi. Lai novērstu ar metformīnu saistīto laktacidozi, jākontrolē nieru darbība, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ebymect drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ebymect jālieto divas reizes dienā kopā ar maltīti, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības.

4.3. Kontrindikācijas

Ebymect lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- jebkuru no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidozi, diabētisko ketoacidozi) (skatīt 4.4. apakšpunktu), - diabētisko pirmskomas stāvokli;
- smagu nieru mazspēju (GFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.2, 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- akūtiem stāvokļiem, kas var izraisīt nieru darbības izmaiņas, piemēram:
 - dehidratāciju,
 - smagu infekciju,
 - šoku;
- akūtu vai hronisku slimību, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēju,
 - nesenu miokarda infarktu,
 - šoku;
- aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem [NSPL]). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Nieru darbības traucējumi

Dapagliflozīna glikozes līmeņa pazeminošā efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar GFĀ < 45 mL/min ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās var nebūt vispār (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Metformīna ekskrecija notiek caur nierēm, un vidēji smaga vai smaga nieru nepietiekamība palielina laktacidozes risku (skatīt arī "Laktacidoze" 4.4. apakšpunktā). Nieru darbību ieteicams uzraudzīt pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības pavājināšanās gados vecākiem pacientiem rodas bieži un ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad rodas nieru darbības traucējumi, piemēram, sākot lietot antihipertensīvos vai diurētiskos līdzekļus vai sākot lietot NPL.

Lietošana pacientiem ar šķidruma zuduma un/vai hipotensijas risku

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ dapagliflozīns pastiprina diurēzi, kas var izraisīt nelielu asinsspiediena samazināšanos kāda ir novērota klīniskos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā var būt vairāk izteikta pacientiem ar augstu glikozes koncentrāciju asinīs.

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kuriem dapagliflozīna radītais asinsspiediena kritums var radīt risku, piemēram, pacientiem, kuri saņem antihipertensīvo terapiju un kuriem iepriekš ir bijusi hipotensija, vai gados vecākiem pacientiem.

Gadījumā, kad rodas interkurenti traucējumi, kas var izraisīt šķidruma deficītu (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma daudzumu (piemēram, veicot fizisku izmeklēšanu, asinsspiediena mērījumus, laboratoriskas pārbaudes, ieskaitot hematokrīta un elektrolītu līmeņa noteikšanu). Pacientiem, kuriem rodas šķidruma deficīts, ieteicams uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm, līdz traucējumi ir koriģēti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Diabētiska ketoacidoze

Ar nātrija-glikozes kotransportproteīna 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriem (arī dapagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstami un letāli DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas un raksturīgas tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms vai DKA varētu novērot biežāk, lietojot lielākas dapagliflozīna devas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa

asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar dapagliflozīnu nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionāriem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, dapagliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt dapagliflozīna lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu (LADA) vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Ebymect drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikts, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai Ebymect lietošana nav atļauta. 1. tipa cukura diabēta klīniskajos pētījumos DKA rodas bieži.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējošā fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Ebymect lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska iejaukšanās).

Urīnceļu infekcijas

Glikozes izdalīšanās ar urīnu var būt saistīta ar palielinātu urīnceļu infekcijas risku, tādēļ, ārstējot pielonefrītu vai urosepsi, jāapsver īslaicīga terapijas pārtraukšana.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks šķidrums zuduma risks un ir lielāka diurētisko līdzekļu lietošanas iespējamība.

Gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība un/vai antihipertensīvo zāļu, kuras var izraisīt izmaiņas nieru darbībā, piemēram, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKE-I) un angiotensīna II 1. tipa receptoru blokatoru (ARB), lietošanas iespējamība. Uz gados vecākiem pacientiem attiecas tādi paši ieteikumi par nieru darbību, kā uz visiem pacientiem (skatīt 4.2., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Pieredze par dapagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas ir ierobežota.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Pašlaik notiekošos ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru ir novērots lielāks apakšējās ekstremitātes amputācijas gadījumu skaits (galvenokārt kāju pirkstu). Nav zināms, vai tas ir zāļu klases efekts. Visiem pacientiem ar cukura diabētu, ir svarīgi pacientiem sniegt padomu par ikdienas profilaktiskās pēdu aprūpes nozīmi.

Urīna analīzes

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ pacientiem, kuri lieto šīs zāles, būs pozitīvs rezultāts, nosakot glikozi urīnā.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Kirurģiskas procedūras

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

Klīniskā stāvokļa maiņa pacientiem ar iepriekš kontrolētu 2. tipa cukura diabētu

Tā kā šīs zāles satur metformīnu, gadījumā, kad pacientam ar 2. tipa cukura diabētu, kas, lietojot Ebymect, iepriekš labi kontrolēts, radusies laboratoriska patoloģija vai klīniska saslimšana (īpaši neskaidra un vāji izteikta saslimšana), ātri jāveic izmeklējumi, lai konstatētu, vai pacientam nav radusies ketoacidoze vai laktacidoze. Izmeklējumu laikā jānosaka elektrolītu un ketonvielu līmenis serumā, glikozes līmenis asinīs un, ja indicēts, asins pH, laktāta, piruvāta un metformīna līmenis asinīs. Ja rodas jebkādas formas acidoze, terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoši koriģējoši terapeitiski pasākumi.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Daudzu dapagliflozīna un metformīna devu lietošana vienlaikus veseliem cilvēkiem nozīmīgi neietekmē ne dapagliflozīna, ne metformīna farmakokinētiku.

Ebymect mijiedarbības pētījumi nav veikti. Turpmāk sniegtie apgalvojumi atspoguļo informāciju, kas pieejama par katru aktīvo vielu.

Dapagliflozīns

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Šīs zāles var palielināt tiazīdu un cilpas diurētisko līdzekļu urīndzenošo efektu un var palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinoši līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinoši līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, izraisa hipoglikēmiju. Tādēļ, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, lietojot kombinācijā ar dapagliflozīnu, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinoša līdzekļa deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiska mijiedarbība

Dapagliflozīna metabolisms notiek galvenokārt glikuronīdu konjugācijas ceļā, ko mediē UDP-glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9).

In vitro pētījumos dapagliflozīns ne inhibēja citohromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ne inducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Tādēļ nav paredzams, ka šīs zāles varētu mainīt vienlaikus lietotu šo enzīmu metabolizētu zāļu metabolisko klirensu.

Citu zāļu ietekme uz dapagliflozīnu

Mijiedarbības pētījumi, kas veikti veseliem cilvēkiem, izmantojot galvenokārt vienreizējas devas plānojumu, liecina, ka pioglitazons, sitagliptīns, glimepirīds, voglīboze, hidrohlortiazīds, bumetanīds, valsartāns vai simvastatīns dapagliflozīna farmakokinētiku neietekmē.

Pēc dapagliflozīna lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu (dažādu aktīvu transportvielu un zāles metabolizējošu enzīmu induktoru) novēroja dapagliflozīna sistēmiskās iedarbības (AUC) samazināšanos par 22 %, bet nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz 24 stundu laikā izdalīto glikozes daudzumu urīnā. Devas pielāgošana netiek ieteikta. Klīniski nozīmīga ietekme, lietojot vienlaikus ar citiem induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), nav gaidāma.

Pēc dapagliflozīna lietošanas vienlaikus ar mefenāmskābi (UGT1A9 inhibitoru) novēroja dapagliflozīna sistēmiskās iedarbības palielināšanos par 55 %, bet bez klīniski nozīmīgas ietekmes uz 24 stundu laikā izdalīto glikozes daudzumu urīnā. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dapagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Mijiedarbības pētījumos, kas veikti veseliem cilvēkiem, izmantojot galvenokārt vienreizējas devas plānojumu, dapagliflozīns nemainīja pioglitazona, sitagliptīna, glimepirīda, hidrohlortiazīda, bumetanīda, valsartāna, digoksīna (P-gp substrāta) vai varfarīna (S-varfarīna, CYP2C9 substrāta) farmakokinētiku vai varfarīna antikoagulējošo iedarbību, nosakot pēc INR. Kombinējot vienreizēju dapagliflozīna 20 mg devu un simvastatīnu (CYP3A4 substrāts), simvastatīna AUC palielinājās par 19 % un simvastatīna skābes AUC palielinājās par 31 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes iedarbības pastiprināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Ietekme uz 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) testu

1,5-AG testa veikšana glikēmijas kontroles uzraudzībai nav ieteicama, jo, vērtējot glikēmijas kontroli pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, 1,5-AG mērījumi nav uzticami. Ieteicams ir izmantot citas metodes glikēmijas kontroles uzraudzībai.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Metformīns

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Katjonu savienojumi, kas tiek izvadīti ar sekrēciju nieru kanāliņos (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot par kopīgām nieru kanāliņu transportsistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi klīniski veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, to lietojot pa 400 mg

divas reizes dienā, palielināja metformīna sistēmisko kopējo iedarbību (AUC) par 50 %, bet C_{\max} – par 81 %. Tādēļ tad, ja vienlaikus tiek lietotas katjoniskas zāles, kas tiek izvadītas ar nieru tubulārās sekrēcijas palīdzību, jāapsver stingra glikēmijas kontrole, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un cukura diabēta terapijas maiņa.

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos, šo zāļu aktīvās vielas metformīna dēļ ir palielināts laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un spirtu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas izraisa metformīna akumulēšanos un laktacidozes risku. Tādēļ metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Glikokortikoidiem (lietojot tos sistēmiski vai vietēji), bēta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt hiperglikemizējoša aktivitāte. Pacienti par to jāinformē un biežāk jāveic glikozes līmeņa kontrole asinīs, sevišķi šādu zāļu lietošanas sākumā. Ja nepieciešams, hipoglikemizējošā līdzekļa deva jāpielāgo, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles vai to lietošana tiek pārtraukta.

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, izraisa hipoglikēmiju. Tādēļ hipoglikēmijas riska mazināšanai kombinācijā ar metformīnu var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par Ebymect vai dapagliflozīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām, kurām ievadīts dapagliflozīns, ir pierādīta toksiska ietekme uz nierēm attīstības stadijas laikā, kas atbilst cilvēka grūtniecības otrajam un trešajam trimestrim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ šo zāļu lietošana nav ieteicama grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī. Ierobežoti dati par metformīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā neliecina par palielinātu iedzimtu anomāliju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo vai augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pacientei, kas plāno grūtniecību vai kurai ir iestājusies grūtniecība, cukura diabētu nav ieteicams ārstēt ar šīm zālēm, taču glikozes līmeņa uzturēšanai pēc iespējas normālā diapazonā jāizmanto insulīns, lai mazinātu augļa malformāciju risku, kas saistīts ar patoloģisku glikozes līmeni asinīs.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles vai dapagliflozīns (un/vai tā metabolīti) izdalās mātes pienā cilvēkam. Pieejamie farmakodinamiskas/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par dapagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģiski pastarpinātu ietekmi ar krūti barotiem mazulim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīns nelielā daudzumā tiek izvadīts ar mātes pienu cilvēkiem. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Šīs zāles nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Šo zāļu vai dapagliflozīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Žurku tēviņiem un mātītēm dapagliflozīns neietekmēja fertilitāti nevienā no pārbaudītajām devām. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par metformīna reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ebymect neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, lietojot šīs zāles kombinācijā ar citiem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, kas var izraisīt hipoglikēmiju, un, ka reibonis ir nevēlama blakne, kas novērota lietojot dapagliflozīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ir pierādīta Ebymect bioekvivalence ar vienlaikus lietotu dapagliflozīnu un metformīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav veikti Ebymect tablešu terapeitiski klīniskie pētījumi.

Dapagliflozīna un metformīna kombinācija

Drošuma profila kopsavilkums

Analizējot piecus ar placebo kontrolētus klīniskos pētījumos, kuros dapagliflozīns pievienots terapijai ar metformīnu, drošuma rezultāti bija līdzīgi drošumam iepriekš noteiktā, apvienotā 12 ar placebo kontrolētu pētījumu analīzē (skatīt turpmāk “Dapagliflozīns, *Drošuma īpašību apkopojums*”). Dapagliflozīna un metformīna kombinētās terapijas grupā netika konstatētas papildu nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar blakusparādībām, par kurām ziņots atsevišķo aktīvo vielu grupās. Atsevišķā apvienotā analīzē par dapagliflozīna pievienošanu terapijai ar metformīnu 623 pētījuma dalībnieki lietoja 10 mg dapagliflozīna kā papildu līdzekli metformīnam, bet 523 dalībnieki lietoja placebo un metformīna kombināciju.

Dapagliflozīns

Drošuma īpašību apkopojums

Klīniskajos pētījumos par 2. tipa cukura diabētu vairāk nekā 15 000 pacientu ir ārstēti ar dapagliflozīnu.

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts iepriekš noteiktā apvienotā analīzē par 13 īstermiņa (līdz 24 nedēļas ilgiem), ar placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros 2360 dalībnieki ārstējās ar 10 mg dapagliflozīnu un 2295 dalībnieki saņēma placebo.

Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (DECLARE, skatīt 5.1. apakšpunktu) 8574 pacienti saņēma 10 mg dapagliflozīna un 8569 pacienti saņēma placebo, zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši. Šajā pētījumā bija pavisam 30 623 dapagliflozīna iedarbības pacientgadi.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības visos klīniskajos pētījumos bija dzimumorgānu infekcijas.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Ar placebo kontrolētos dapagliflozīna un metformīna kombinācijas klīniskos pētījumos, dapagliflozīna klīniskajos pētījumos un metformīna klīniskajos pētījumos, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības. Nevienai no blakusparādībām nav konstatēta atkarība no devas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasei (OSK). Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$),

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas ^{*,b,c} Urīnceļu infekcija ^{*,b,d}	Sēnišu infekcija ^{**}		Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna) ^{b,k}
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija (lietojot kopā ar SU vai insulīnu) ^b		Šķidrums deficīts ^{b,c} Slāpes ^{**}	Diabētiķa ketoacidoze ^{b,k,l}	Laktacidoze B12 vitamīna deficīts ^{a,h}
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Garšas sajūtas traucējumi ^a Reibonis			
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^{a,i}		Aizcietējums ^{**} Mutes sausums ^{**}		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>					Aknu darbības traucējumi ^a Hepatīts ^a
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Izsitumi ^m			Nātrene ^a Eritēma ^a Nieze ^a
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		Muguras sāpes [*]			
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Dizūrija Poliūrija ^{*,f}	Niktūrija ^{**}		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			Vulvovagināla nieze ^{**} Dzimumorgānu nieze ^{**}		
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts hematokrīts ^g Samazināts kreatinīna nieru klīrensa terapijas sākumposmā ^b Dislipidēmija ^{*,j}	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs terapijas sākumposmā ^{**,b} Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{**} Ķermeņa masas samazināšanās ^{**}		

^aMetformīna nevēlamās blakusparādības nosaukums un biežuma kategorija ir balstīta uz informāciju, kas iegūta no Eiropas Savienībā reģistrēta metformīna zāļu apraksta.

^bSīkāku informāciju skatīt tālāk atbilstošā apakšpunktā.

^cVulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas ietver, piemēram, šādus iepriekš definētus terminus: vulvovagināla mikotiska infekcija, vagināla infekcija, balanīts, dzimumorgānu sēnīšinfekcija, vulvovagināla kandidoze, vulvovaginīts, kandidu izraisīts balanīts, dzimumorgānu kandidoze, dzimumorgānu infekcija, dzimumorgānu infekcija vīriešiem, dzimumlocekļa infekcija, vulvīts, bakteriāls vaginīts, vulvas abscess.

^dUrīnceļu infekcijas ietver šādus ieteicamos terminus, kas norādītas ziņotā biežuma secībā: urīnceļu infekcija, cistīts, urīnceļu *Escherichia* infekcija, uroģenitālā trakta infekcija, pielonefrīts, trigonīts, uretrīts, nieru infekcija un prostatīts.

^eŠķidruma zudums ietver, piemēram, šādus iepriekš definētus terminus: dehidratācija, hipovolēmija, hipotensija.

^fPoliūrija ietver ieteicamos terminus: pollakiūrija, poliūrija, pastiprināta urīna izdalīšanās.

^gVidējās hematokrīta pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2,30 %, lietojot 10 mg dapagliflozīna, un -0,33 %, lietojot placebo. Par hematokrīta raksturlielumiem, kas pārsniedz 55 %, ziņoja 1,3 % ar 10 mg dapagliflozīna ārstēto pētāmo personu, salīdzinot ar 0,4 % placebo lietojušo pētāmo personu.

^hIlgstoša terapija ar metformīnu tikusi saistīta ar B12 vitamīna uzsūkšanās samazināšanos, kas ļoti retos gadījumos var izraisīt klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piemēram, megaloblastisko anēmiju).

ⁱKuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums, visbiežāk radušies, sākot zāļu lietošanu, un vairumā gadījumu spontāni izzuduši.

^jVidējā procentuālā pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, lietojot 10 mg dapagliflozīna un placebo, bija attiecīgi šāda: kopējais holesterīns 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 %; ABL holesterīns 6,0 %, salīdzinot ar 2,7 %; ZBL holesterīns 2,9 %, salīdzinot ar -1,0 %; triglicerīdi -2,7 %, salīdzinot ar -0,7 %.

^kSkatīt 4.4. apakšpunktu.

^lZiņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā par pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (DECLARE). Biežums ir balstīts uz rašanās biežumu gada laikā.

^mNevēlamā blakusparādība tika identificēta dapagliflozīna lietošanas pēcreģistrācijas novērošanā. Izsitumi ir raksturojami, izmantojot šādus ieteicamos terminus, kas ir norādīti atbilstoši biežumam klīniskajos pētījumos: izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, pustulāri izsitumi, vezikulāri izsitumi un eritematozi izsitumi. Aktīvi un placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos (dapagliflozīns: N=5936, visu veidu kontrole: N=3403) izsitumu biežums bija vienāds attiecīgi dapagliflozīnam (1,4 %) un visu veidu kontrolei (1,4 %).

*Ziņots ≥ 2 % pacientu un ≥ 1 % vai vairāk, un vismaz par 3 pacientiem vairāk no pacientiem, kas ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna, salīdzinot ar placebo lietotājiem.

**Pētnieks ziņojis kā par iespējami saistītu, varbūtēji saistītu vai saistītu ar pētāmo zāļu lietošanu $\geq 0,2$ % pacientu un par $\geq 0,1$ % un vismaz 3 pacientiem vairāk dapagliflozīna 10 mg grupā, salīdzinot ar placebo.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Dapagliflozīna un metformīna kombinācija

Hipoglikēmija

Pētījumos par dapagliflozīna un metformīna kombinācijas lietošanu par vieglām hipoglikēmijas epizodēm dapagliflozīna 10 mg un metformīna kombinācijas grupā (6,9 %) un placebo un metformīna grupā (5,5 %) ziņots vienādi bieži. Nav saņemti ziņojumi par nopietnām hipoglikēmijas epizodēm. Līdzīgi novērojumi tika izdarīti par dapagliflozīna kombināciju ar metformīnu zāles vēl nesaņēmušiem pacientiem.

Līdz 24 nedēļas ilgā pētījumā pēc lietošanas papildus metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vieglas hipoglikēmijas gadījumi ir aprakstīti 12,8 % pacientu, kuri saņēma 10 mg lielas dapagliflozīna devas kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, un 3,7 % pacientu, kuri saņēma placebo kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Nav aprakstīti smagas hipoglikēmijas gadījumi.

Dapagliflozīns

Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas

13 pētījumu apvienotajos drošuma datos par vulvovaginītu, balanītu un saistītām dzimumorgānu infekcijām tika ziņots 5,5% un 0,6% pacientu, kuri saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo. Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas, un pacienti reaģēja uz sākotnējo standartterapijas kursu; to dēļ ārstēšana ar dapagliflozīnu bija jāpārtrauc reti. Šīs infekcijas biežāk radās sievietēm (8,4% un 1,2% attiecīgi dapagliflozīna un placebo grupās), un pacientiem, kam anamnēzē bija bijušas šādas infekcijas, bija lielāka infekcijas recidīva iespējamība.

DECLARE pētījumā tādu pacientu skaits, kam radās nopietnas dzimumorgānu infekcijas, bija mazs un līdzsvarots – pa 2 pacientiem dapagliflozīna un placebo grupā.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par Furnjē gangrēnas gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

DECLARE pētījumā, kur piedalījās 17 160 pacientu ar 2. tipa cukura diabētu, kurā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši, kopumā tika ziņots par 6 Furnjē gangrēnas gadījumiem, viens no tiem bija ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu grupā un 5 placebo grupā.

Hipoglikēmija

Hipoglikēmijas biežums bija atkarīgs no katrā pētījumā izmantotās fona terapijas veida.

Pētījumos, kuros dapagliflozīnu pievienoja terapijai ar metformīnu vai terapijai ar sitagliptīnu (ar vai bez metformīna), līdz 102 nedēļas ilgas ārstēšanas laikā vieglu hipoglikēmijas epizožu biežums terapijas grupās, arī placebo grupā, bija līdzīgs (< 5 %). Visos pētījumos smagas hipoglikēmijas gadījumi bija retāk un vienlīdz bieži dapagliflozīna vai placebo grupās. Pētījumā, kurā dapagliflozīnu pievienoja insulīnam, hipoglikēmijas biežums bija lielāks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pētījumā, kurā dapagliflozīnu pievienoja insulīnam un kas bija līdz 104 nedēļas ilgs, pēc 24 un 104 nedēļām par smagām hipoglikēmijas epizodēm ziņots attiecīgi 0,5 % un 1,0 % pacientu, kurus ārstēja ar 10 mg dapagliflozīna devām un insulīnu, un 0,5 % pacientu, kuri saņēma placebo un insulīnu. Pēc 24 un 104 nedēļām par vieglām hipoglikēmijas epizodēm ziņots attiecīgi 40,3 % un 53,1 % pacientu, kuri saņēma 10 mg dapagliflozīna devas un insulīnu, un 34,0 % un 41,6 % pacientu, kuri saņēma placebo un insulīnu.

DECLARE pētījumā dapagliflozīna terapijas grupā būtiskas hipoglikēmijas risks nebija lielāks nekā placebo grupā. Būtiskas hipoglikēmijas epizodes tika novērotas 58 (0,7%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 83 (1,0%) pacientiem placebo grupā.

Šķidrums zudums

13 pētījumu apvienotajos drošuma datos par reakcijām, kas liecināja par šķidrums deficītu (tai skaitā ziņojumi par dehidratāciju, hipovolēmiju vai hipotensiju), tika ziņots 1,1 % un 0,7 % pacientu, kuri saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo; nopietnas reakcijas radās < 0,2 % pacientu un vienlīdz bieži 10 mg dapagliflozīna un placebo lietotājiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

DECLARE pētījumā tādu pacientu skaits, kuriem radās par hipovolēmiju liecinošas komplikācijas, terapijas grupās bija līdzsvarots – dapagliflozīna un placebo grupā bija attiecīgi 213 (2,5%) un 207 (2,4%) šādi pacienti. Nopietnas nevēlamās blakusparādības dapagliflozīna un placebo grupā tika novērotas attiecīgi 81 (0,9%) un 70 (0,8%) pacientu. Terapijas grupu vecuma, diurētisko līdzekļu lietošanas, asinsspiediena un AKE-I/ARB lietotāju apakšgrupās šie sarežģījumi bija labi līdzsvaroti. Pacientiem, kuriem terapijas sākumā aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m², dapagliflozīna grupā tika novērotas 19 nopietnu nevēlamu blakusparādību epizodes, kas liecināja par hipovolēmiju, bet placebo grupā – 13 epizodes.

Diabētiskā ketoacidoze

DECLARE pētījumā, kurā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši, par DKA epizodēm tika ziņots 27 pacientiem 10 mg dapagliflozīna grupā un 12 pacientiem placebo grupā. Šo traucējumu rašanās pētījuma periodā bija izklaidēta vienmērīgi. No 27 dapagliflozīna grupas pacientiem ar DKA 22 pacienti traucējumu rašanās laikā vienlaikus saņēma insulīnterapiju. DKA ierosinošie faktori 2. tipa cukura diabēta pacientu grupā bija atbilstoši paredzētajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

13 pētījumu apvienotajos drošuma datos par urīnceļu infekcijām, lietojot dapagliflozīnu, ziņots biežāk, nekā lietojot placebo (attiecīgi 4,7 %, salīdzinot ar 3,5 %; skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas, un pacienti reaģēja uz sākotnējo standartterapijas kursu; šo infekciju dēļ ārstēšana ar dapagliflozīnu bija jāpārtrauc reti. Šīs infekcijas biežāk novēroja sievietēm, un pacientiem, kuriem anamnēzē bija šādas infekcijas, bija lielāka atkārtotas infekcijas iespējamība.

DECLARE pētījumā 10 mg dapagliflozīna grupā par nopietniem urīnceļu infekciju gadījumiem tika ziņots retāk nekā placebo grupā – attiecīgi 79 (0,9%) un 109 (1,3%) gadījumi.

Paaugstināts kreatinīna līmenis

Ar paaugstinātu kreatinīna līmeni saistītās blakusparādības tika grupētas (t. i., samazināts nieru kreatinīna klīrenss, nieru darbības traucējumi, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs un samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums). Par šo reakciju grupu ziņoja 3,2 % un 1,8 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo. Pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais aGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73m²) par šo reakciju grupu ziņoja 1,3 % un 0,8 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo. Šīs reakcijas biežāk bija pacientiem, kam sākotnējais aGFĀ bija ≥ 30 un < 60 ml/min/1,73m² (18,5 % 10 mg dapagliflozīna, salīdzinot ar 9,3 % placebo).

Papildus analizējot pacientus, kam radās ar nieru darbību saistītas blakusparādības, atklājās, ka vairumam kreatinīna līmenis serumā mainījās ≤ 44 mikromoli/l ($\leq 0,5$ mg/dl), salīdzinot ar sākumstāvokli. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, turpinot ārstēšanu, parasti bija īslaicīga vai izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

DECLARE pētījumā, kurā piedalījās arī gados vecāki pacienti un pacienti ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²), abās terapijas grupās aGFĀ ar laiku samazinājās. Dapagliflozīna grupā vidējais aGFĀ pēc 1 gada bija nedaudz mazāks, bet pēc 4 gadiem – nedaudz lielāks nekā placebo grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dapagliflozīna izvadīšana no organisma ar hemodialīzi nav pētīta. Efektīvākā metformīna un laktāta izvadīšanas metode ir hemodialīze.

Dapagliflozīns

Dapagliflozīns neizraisīja nekādu toksicitāti veseliem cilvēkiem, lietojot vienreizējas perorālas līdz 500 mg lielas devas (50 reižu lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu). Šiem pacientiem ar devu saistītā laika periodā (vismaz 5 dienas 500 mg devai) bija nosakāms glikozes līmenis urīnā, un nebija ziņojumu par dehidratāciju, hipotensiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, kā arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz QTc intervālu. Hipoglikēmijas sastopamība bija līdzīga kā placebo. Klīniskos pētījumos, kuros devas līdz 100 mg vienreiz dienā (10 reižu lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu) lietoja divas nedēļas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, hipoglikēmijas sastopamība bija nedaudz lielāka, nekā lietojot placebo, un nebija atkarīga no devas. Nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā arī dehidratācijas vai hipotensijas, biežums bija līdzīgs, kā lietojot placebo, un nekonstatēja klīniski nozīmīgas ar devu saistītas laboratorisko raksturlielumu, tostarp elektrolītu un nieru darbību raksturojošu biomarķieru līmeņa pārmaiņas serumā.

Pārdozēšanas gadījumā jāsāk atbalstoša ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim.

Metformīns

Hipoglikēmija nav novērota, lietojot metformīna devas līdz 85 g, lai gan šādos apstākļos ir radusies laktacidoze. Stipra metformīna pārdozēšana vai vienlaikus citi riska faktori var izraisīt laktacidozi (skatīt 4.4 apakšpunktu). Laktacidoze ir sarežģījums, kura gadījumā nepieciešama neatliekama

medicīniskā palīdzība un kas jāārstē slimnīcā. Visefektīvākā laktāta un metformīna izvades metode ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD15

Darbības mehānisms

Ebymect sastāvā ir divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu – SGLT2 inhibitors dapagliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīns.

Dapagliflozīns

Dapagliflozīns ir ļoti spēcīgs (K_i : 0,55 nM), selektīvs un atgriezenisks SGLT2 inhibitors.

Dapagliflozīna SGLT2 inhibīcija samazina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta proksimālajā nieru kanāliņā, vienlaikus samazinot nātrija reabsorbciju, izraisot glikozes izdalīšanos ar urīnu un osmotisko diurēzi. Tāpēc dapagliflozīns palielina nātrija piegādi distālajā kanāliņā, kas palielina tubuloglomerulāro atgriezenisko saiti un samazina intraglomerulāro spiedienu. Tas apvienojumā ar osmotisko diurēzi samazina tūpuma pārslodzi, pazeminātu asinsspiedienu un zemāku priekšslodzi un pēcslodzi, kas var labvēlīgi ietekmēt sirds pārveidošanu un saglabāt nieru darbību. Citi efekti ir hematokrīta palielināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Dapagliflozīna ietekme uz sirdi un nierēm nav atkarīga tikai no glikozes līmeni asinīs pazeminošās iedarbības.

Dapagliflozīns uzlabo glikozes līmeni plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas, samazinot glikozes reabsorbciju nierēs, kā rezultātā notiek glikozes izvadīšana ar urīnu. Šo glikozes ekskrēciju (glikurētisko ietekmi) novēro pēc pirmās devas, tā turpinās 24 stundu dozēšanas starplaikā un saglabājas visu ārstēšanas laiku. Glikozes daudzums, kas ar šī mehānisma palīdzību tiek izvadīts caur nierēm, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFĀ. Tādējādi pacientiem ar normālu glikozes līmeni asinīs dapagliflozīnam ir zema tieksme izraisīt hipoglikēmiju. Dapagliflozīns neietekmē normālu endogēnu glikozes veidošanos, reaģējot uz hipoglikēmiju. Dapagliflozīns darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. Dapagliflozīna klīniskos pētījumos novēroja bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeļa (HOMA bēta šūnas) vērtējuma uzlabošanos.

SGLT2 selektīvi tiek ekspresēti nierēs. Dapagliflozīns nenomāc citus glikozes transportproteīnus, kas ir nozīmīgi glikozes transportam perifēros audos, un tas ir > 1400 reižu selektīvāks pret SGLT2 nekā pret SGLT1, kas ir galvenais glikozes absorbciju nodrošinošais transportproteīns zarnās.

Metformīns

Metformīns ir biguanīdu grupas līdzeklis ar hipoglikemizējošu iedarbību, un tas pazemina gan bazālo, gan pēcmaļtītes glikozes līmeni plazmā. Tas neveicina insulīna sekrēciju un tādēļ neierosina hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties ar trīs mehānismu palīdzību:

- tas var samazināt glikozes veidošanos aknās, nomācot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- tas var mēreni pastiprināt audu insulīn jutību, uzlabojot glikozes asimilāciju un izmantošanu muskuļos;
- tas var aizkavēt glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē glikogēna sintēzi šūnā, ietekmējot glikogēnsintāzi. Metformīns pastiprina noteiktu membrānu glikozes transportproteīnu (GLUT-1 un GLUT-4) transportkapacitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dapagliflozīns

Pēc dapagliflozīna lietošanas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu novēroja ar urīnu izdalītā glikozes daudzuma palielināšanos. Lietojot dapagliflozīna 10 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 12 nedēļas, ar urīnu dienā izdalījās aptuveni 70 g glikozes (atbilst 280 kcal dienā). Pierādījumus par ilgstošu glikozes ekskreciju novēroja pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot dapagliflozīnu pa 10 mg dienā līdz divus gadus ilgi.

Šī glikozes izdalīšanās ar urīnu, lietojot dapagliflozīnu, izraisa arī osmotisku diurēzi un palielina urīna tilpumu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Urīna tilpuma palielinājums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kas ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna, saglabājās pēc 12 nedēļām un sasniedza aptuveni 375 ml dienā. Urīna tilpuma palielināšanās bija saistīta ar nelielu un īslaicīgu nātrija daudzuma palielināšanos urīnā, bet nebija saistīta ar nātrija koncentrācijas pārmaiņām serumā.

Īslaicīgi (3 - 7 dienas) palielinājās arī urīnskābes izdalīšanās ar urīnu, un to pavadīja ilgstoša urīnskābes koncentrācijas pazemināšanās serumā. Pēc 24 nedēļām urīnskābes koncentrācijas pazemināšanās serumā bija robežās no -48,3 līdz -18,3 mikromoli/l (no -0,87 līdz -0,33 mg/dl).

Klīniski veseliem pētījuma dalībniekiem tika salīdzināta dapagliflozīna farmakodinamika, lietojot to pa 5 mg divas reizes dienā un pa 10 mg vienu reizi dienā. Abu lietošanas shēmu gadījumā glikozes reabsorbcijas inhibīcija nierēs un ar urīnu izvadītās glikozes daudzums līdzsvara stāvoklī bija vienāds.

Metformīns

Neatkarīgi no metformīna ietekmes uz glikēmiju cilvēkiem tas labvēlīgi ietekmē arī lipīdu vielmaiņu. Kontrolētos vidēji ilgus un ilgus klīniskos pētījumos metformīns terapeitiskās devās ir pazeminājis hopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Klīniskos pētījumos metformīna lietošana bija saistīta ar stabilu ķermeņa masu vai mērenu ķermeņa masas samazināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Neaizstājami 2. tipa cukura diabēta terapijas elementi ir gan glikēmijas kontroles uzlabošana, gan ar kardiovaskulāro sistēmu saistītās saslimstības un mirstības mazināšana.

Dapagliflozīna un metformīna lietošana vienlaikus pētīta pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem nav panākta pietiekama glikēmijas kontrole tikai ievērojot diētu un fizisko slodzi, un pacientiem, kuriem nav panākta pietiekama glikēmijas kontrole, lietojot tikai metformīnu vai lietojot metformīnu kombinācijā ar DPP-4 inhibitoru (sitagliptīnu), sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu. Salīdzinot ar kontroles grupu, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas lietošana visās devās klīniski būtiski un statistiski nozīmīgi uzlaboja HbA1c un glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā (FPG). Klīniski nozīmīgā ietekme uz glikēmiju saglabājās pētījuma ilgtermiņa, līdz 104 nedēļas ilgos, turpinājumos. HbA1c samazināšanās tika novērota visās pētījuma apakšgrupās, tai skaitā pēc dzimuma, vecuma, rases, slimības ilguma un ķermeņa masas indeksa (KMI) pētījuma sākumā. Bez tam dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā, salīdzinot ar kontroli, 24. nedēļā tika novērota klīniski būtiska un statistiski nozīmīga vidējās ķermeņa masas izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Ķermeņa masas samazināšanās turpinājās arī pētījuma ilgtermiņa, līdz 208 nedēļas ilgos, turpinājumos. Bez tam tika pierādīts, ka dapagliflozīna lietošana divas reizes dienā, pievienojot to terapijai ar metformīnu, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir efektīva un droša. Pacientiem ar nepietiekami kompensētu 2. tipa cukura diabētu un hipertensiju tika veikti arī divi 12 nedēļu, placebo kontrolēti pētījumi.

2. tipa cukura diabēta pacientiem DECLARE pētījumā, dapagliflozīns kā papildlīdzeklis standarta terapijai samazināja kardiovaskulāros un nieru gadījumus.

Glikēmijas kontrole

Papildterapijas kombinācija

52 nedēļas ilgā līdzvērtīguma pētījumā (ar 52 un 104 nedēļas ilgu pētījuma turpinājumu) ar aktīvo kontroli pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli ($HbA_{1c} > 6,5\%$ un $\leq 10\%$) 10 mg dapagliflozīna lietošana papildus terapijai ar metformīnu tika salīdzināta ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekļa (glipizīda) lietošanu papildus terapijai ar metformīnu. Pētījuma rezultāti liecināja, ka, salīdzinot ar glipizīdu, vidējais HbA_{1c} samazinājums no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai bija līdzīgs, tā pierādot līdzvērtīgumu (3. tabula). 104. nedēļā standartizētā vidējā HbA_{1c} izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, dapagliflozīna un glipizīda grupā bija attiecīgi $-0,32\%$ un $-0,14\%$. 208. nedēļā standartizētā vidējā HbA_{1c} izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, dapagliflozīna un glipizīda grupā bija attiecīgi $-0,10\%$ un $0,20\%$. Pēc 52, 104 un 208 nedēļām ar dapagliflozīnu ārstētajā grupā ievērojami mazāka pacientu daļa (attiecīgi $3,5\%$, $4,3\%$ un $5,0\%$) bija piedzīvojuši vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi, salīdzinot ar glipizīda grupu (attiecīgi $40,8\%$, 47% un $50,0\%$ pacientu). Pacientu daļa, kas 104. nedēļā un 208. nedēļā turpināja piedalīties pētījumā, bija $56,2\%$ un $39,7\%$ ar dapagliflozīnu ārstētajā grupā un $50,0\%$ un $34,6\%$ ar glipizīdu ārstētajā grupā.

3. tabula. 52. nedēļas rezultāti (LOCF^a) ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā, kurā dapagliflozīns salīdzināts ar glipizīdu, pievienojot tos metformīnam

Raksturlielums	Dapagliflozīns + metformīns	Glipizīds + metformīns
N^b	400	401
HbA_{1c} (%)		
Sākotnēji (vidēji)	7,69	7,74
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja ^c	-0,52	-0,52
Atšķirības, salīdzinot ar glipizīda + metformīna terapiju ^c (95 % TI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Kermeņa masa (kg)		
Sākotnēji (vidēji)	88,44	87,60
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja ^c	-3,22	1,44
Atšķirības, salīdzinot ar glipizīda + metformīna terapiju ^c (95 % TI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums.

^bRandomizētie un ārstētie pacienti, kuriem veikts efektivitātes mērījums pētījuma sākumā un vismaz vienreiz vēlāk.

^cMazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

^dLīdzvērtīgs glipizīdam + metformīnam.

*p vērtība < 0,0001.

Dapagliflozīns kā papildterapija kopā ar metformīna monoterapiju, metformīna un sitagliptīna kombināciju, sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīnu (ar citiem perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, tai skaitā metformīnu, vai bez tiem) izraisīja statistiski ticamu HbA_{1c} vidējo samazinājumu pēc 24 nedēļām, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo ($p < 0,0001$; 4., 5 un 6. tabula). Dapagliflozīna lietošana pa 5 mg divas reizes dienā panāca statistiski nozīmīgu HbA_{1c} samazināšanos pēc 16 nedēļām, salīdzinot ar placebo lietošanu ($p < 0,0001$; 4. tabula).

HbA_{1c} samazinājums, ko novēroja 24. nedēļā, saglabājās papildterapijas kombināciju pētījumos. Pētījumā par papildterapiju metformīnam HbA_{1c} samazinājums saglabājās līdz 102. nedēļai ($-0,78\%$ un $0,02\%$ pielāgotās vidējās pārmaiņas no sākotnējā rādītāja attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo grupai). 48. nedēļā metformīna un sitagliptīna pētījumā standartizētā vidējā izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, 10 mg dapagliflozīna un placebo grupā bija attiecīgi $-0,44\%$ un $0,15\%$. 104. nedēļā, lietojot insulīnu (papildus lietojot vai nelieto perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus), pielāgotais vidējais HbA_{1c} samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, dapagliflozīna 10 mg devas un placebo grupā, bija attiecīgi $-0,71\%$ un $-0,06\%$. Pacientiem, kurus ārstēja ar 10 mg lielām dapagliflozīna devām, pēc 48 un 104 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, saglabājās stabila insulīna dienas deva, kas bija vidēji 76 SV. Placebo grupā pēc 48 un 104 nedēļām insulīna dienas deva bija palielinājusies vidēji par attiecīgi 10,5 SV un 18,3 SV (vidējā dienas deva bija attiecīgi 84 SV un

92 SV). Pacientu daļa, kas 104. nedēļā turpināja piedalīties pētījumā, bija 72,4 % ar 10 mg lielām dapagliflozīna devām ārstētajā grupā un 54,8 % grupā, kas saņēma placebo.

Atsevišķā analīzē par pētījuma dalībniekiem, kas lietoja insulīna un metformīna kombināciju, pacientiem, kas dapagliflozīnu lietoja kopā ar insulīna un metformīna kombināciju, HbA1c samazinājums bija līdzīgs tam, kādu novēroja kopējā pētījuma populācijā. 24. nedēļā HbA1c izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, pētījuma dalībniekiem, kas lietoja dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu un metformīnu, bija -0,93 %.

4. tabula. 24 nedēļas ilgu (LOCF^a), ar placebo kontrolētu pētījumu rezultāti, lietojot dapagliflozīnu papildus metformīnam vai metformīna un sitagliptīna kombinācijai

N ^c	Papildterapijas kombinācija					
	Metformīns ¹		Metformīns ^{1, b}		Metformīns ¹ + Sitagliptīns ²	
	Dapagliflozīns 10 mg 1x dienā	Placebo 1x dienā	Dapagliflozīns 5 mg 2x dienā	Placebo 2x dienā	Dapagliflozīns 10 mg 1x dienā	Placebo 1x dienā
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Atšķirība no placebo ^d (95 % TI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Pētījuma dalībnieki (%), kuriem sasniegts: HbA1c < 7 %						
Standartizējot pēc vērtības pētījuma sākumā	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Ķermeņa masa (kg)						
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Atšķirība no placebo ^d (95 % TI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

¹Metformīns \geq 1500 mg dienā

²sitagliptīns 100 mg dienā.

^aLOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).

^bAr placebo kontrolēts, 16 nedēļas ilgs pētījums.

^cVisi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā

^dMazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

* p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis.

** p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis.

*** Ķermeņa masas izmaiņa procentos tika analizēta kā galvenais sekundārais galauztādījums (p < 0,0001); absolūtā ķermeņa masas izmaiņa (kg) tika analizēta ar nominālo p vērtību (p < 0,0001).

5. tabula. 24 nedēļas ilgu ar placebo kontrolētu pētījuma rezultāti par dapagliflozīna lietošanu papildus metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam

	Papildterapijas kombinācija	
	Sulfonilurīnvielas atvasinājums + metformīns ¹	
	Dapagliflozīns 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Sākotnēji (vidēji)	8,08	8,24
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja ^c	-0,86	-0,17
Atšķirība no placebo ^c (95 % TI)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Pacienti (%), kas sasniedz:		
HbA1c < 7%		
Pielāgots atbilstoši sākotnējam rādītājam	31,8*	11,1
Ķermeņa masa (kg)		
Sākotnēji (vidēji)	88,57	90,07
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja ^c	-2,65	-0,58
Atšķirība no placebo ^c (95 % TI)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹ Metformīns (tūlītējas vai ilgstošas iedarbības forma) ≥ 1500 mg dienā kopā ar maksimālo panesamo sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, kam jāatbilst vismaz pusei maksimālās devas vismaz astoņas nedēļas pirms pacienta iekļaušanas.

^a Randomizētie un ārstētie pacienti, kuriem noteikts sākuma rādītājs un vismaz viens vēlāk noteikts rādītājs.

^b HbA1c analizēts, izmantojot LRM (*Longitudinal repeated measures* analīzi).

^c Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

*p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo kopā ar perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm.

6. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF^a) ar placebo kontrolētā pētījumā, lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu (atsevišķi vai kopā ar perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, tai skaitā metformīnu)

Raksturlielums	10 mg dapagliflozīna + insulīns ± perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi²	Placebo + insulīns ± perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Sākotnēji (vidēji)	8,58	8,46
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja ^c	-0,90	-0,30
Atšķirība no placebo ^c (95 % TI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Ķermeņa masa (kg)		
Sākotnēji (vidēji)	94,63	94,21
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja ^c	-1,67	0,02
Atšķirība no placebo ^c (95 % TI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Vidējā insulīna dienas deva (SV)¹		
Sākotnēji (vidēji)	77,96	73,96
Pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa ^c	-1,16	5,08
Atšķirība no placebo ^c (95 % TI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Pacienti, kam vidējā insulīna dienas deva samazināta par vismaz 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms pirmās insulīna devas palielināšanas, ja tā nepieciešama, vai šajā dienā).

^bVisi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz dienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.

^cMazākā vidējā kvadrāta vērtība pielāgota sākotnējai vērtībai un tiek lietots perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis * p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis.

** p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis.

¹Insulīna (tostarp īslaicīgas darbības, vidēji ilgās darbības un bazālā insulīna) devas palielināšana bija atļauta tikai tad, ja pacienti atbilda iepriekš definētiem kritērijiem par glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā.

²Piecdesmit procenti pacientu pētījuma sākumā saņēma insulīna monoterapiju; 50 % saņēma 1 vai 2 perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus papildus insulīnam: no šīs grupas 80 % saņēma tikai metformīnu, 12 % saņēma metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, un pārējie saņēma citus perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus.

Kombinācijā ar metformīnu zāles vēl nesaņēmušiem pacientiem

1236 zāles vēl nesaņēmuši pacienti ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu (HbA1c līmenis $\geq 7,5$ un ≤ 12 %) piedalījās divos 24 nedēļas ilgos, ar aktīvu vielu kontrolētos pētījumos, lai salīdzinājumā ar atsevišķo kombinācijas komponentu lietošanu novērtētu dapagliflozīna 5 mg vai 10 mg devu un metformīna kombinācijas lietošanas efektivitāti un drošumu zāles vēl nesaņēmušiem pacientiem.

Ārstēšana ar dapagliflozīna 10 mg devu un līdz 2000 mg lielu metformīna dienas devu kombināciju salīdzinājumā ar kombinācijas atsevišķo komponentu lietošanu nozīmīgi pazemināja HbA1c līmeni (skatīt 7. tabulu), kā arī būtiskāk pazemināja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā (FPG; *fasting plasma glucose*) (salīdzinājumā ar atsevišķo komponentu lietošanu) un būtiskāk samazināja ķermeņa masu (salīdzinājumā ar metformīna lietošanu).

7. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF^a) ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā, zāles vēl nesaņēmušiem pacientiem kombinētas terapijas veidā lietojot dapagliflozīnu un metformīnu

Raksturlielums	Dapagliflozīns 10 mg + Metformīns	Dapagliflozīns 10 mg	Metformīns
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Sākotnēji (vidēji)	9,10	9,03	9,03
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Atšķirība no dapagliflozīna ^c (95 % TI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Atšķirība no metformīna ^c (95 % TI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).

^bVisi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.

^cMazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

*p vērtība < 0,0001

Kombinēta terapija ar ilgstošas darbības eksenatīdu

28 nedēļas ilgā, dubultmaskētā, ar aktīvām salīdzināmām zālēm kontrolētā pētījumā dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda (GLP-1 receptoru agonista) kombinācija tika salīdzināta ar atsevišķi lietotu dapagliflozīnu un atsevišķi lietotu ilgstošas darbības eksenatīdu pacientiem, kuru glikēmijas kontrole nebija adekvāta, lietojot metformīnu monoterapijā (HbA1c \geq 8% un \leq 12%). Visās terapijas grupās HbA1c līmenis pazeminājās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Lietojot 10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinēto terapiju, tika konstatēts lielāks HbA1c pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, nekā lietojot dapagliflozīnu monoterapijā vai ilgstošas darbības eksenatīdu monoterapijā (8. tabula).

8. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma rezultāti par dapagliflozīnu un ilgstošas darbības eksenatīdu kombinācijā ar metformīnu, salīdzinot ar dapagliflozīnu monoterapijā un ilgstošas darbības eksenatīdu monoterapijā (ārstēšanai paredzētie pacienti)

	10 mg dapagliflozīna 1x dienā +	10 mg dapagliflozīna 1x dienā + placebo 1x nedēļā	2 mg ilgstošas darbības eksenatīda 1x nedēļā + placebo 1x dienā
Raksturlielums	2 mg ilgstošas darbības eksenatīda 1x nedēļā		
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Sākotnēji (vidēji)	9,29	9,25	9,26
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombinācijas un viena aktīvās vielas grupām (95 % TI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA1c <7%	44,7	19,1	26,9
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnēji (vidēji)	92,13	90,87	89,12
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombinācijas un viena aktīvās vielas grupām (95 % TI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

N=pacientu skaits, TI= ticamības intervāls

^aPielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem, ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA1c apakšgrupu (< 9,0% vai ≥ 9,0%), nedēļu, un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovariātu.

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

Visas p vērtības ir atbilstoši kardinalitātei korigētas p vērtības.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā

Ārstēšana ar dapagliflozīnu papildus metformīna monoterapijai (dapagliflozīns pa 10 mg vienu reizi dienā vai dapagliflozīns pa 5 mg divas reizes dienā) vai metformīna un sitagliptīna, sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna kombinācijai 16. nedēļā (pa 5 mg divas reizes dienā) vai 24. nedēļā bija panākusi statistiski ticamu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (*fasting plasma glucose, FPG*) samazinājumu (no -1,90 līdz -1,20 mmol/l [no -34,2 līdz -21,7 mg/dl]), salīdzinot ar placebo (no -0,58 līdz 0,18 mmol/l [no -10,4 līdz 3,3 mg/dl]). Šo ietekmi novēroja ārstēšanas 1. nedēļā, un tā saglabājās pētījumos, kas bija pagarināti līdz 104 nedēļām.

10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja būtiski lielāku glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (*FPG*) pazeminājumu 28. nedēļā: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl),

salīdzinot ar -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) dapagliflozīnam monoterapijā ($p < 0,001$) un -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) eksenatīdam monoterapijā ($p < 0,001$).

Īpašā pētījumā par diabēta slimniekiem ar aGFĀ $\text{no } \geq 45 \text{ līdz } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, tika novērots, ka ārstēšana ar dapagliflozīnu 24. nedēļā izraisīja FPG pazeminājumu: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), salīdzinot ar -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) placebo ($p=0,001$).

Glikozes līmenis pēc ēšanas

Ārstēšana ar 10 mg dapagliflozīna papildus sitagliptīnam ar metformīnu radīja glikozes līmeņa pazemināšanos 2 stundas pēc ēšanas pēc 24 nedēļām, un šis pazeminājums saglabājās līdz 48. nedēļai.

10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja būtiski lielāku glikozes līmeņa 2 stundas pēc ēšanas pazeminājumu 28. nedēļā.

Kermeņa masa

Lietojot 10 mg dapagliflozīna papildus metformīna monoterapijai vai metformīna un sitagliptīna, sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna kombinācijai (ar citiem perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, tai skaitā metformīnu, vai bez tiem), pēc 24 nedēļām statistiski ticami samazinājās ķermeņa masa ($p < 0,0001$, 4., 5. un 6. tabula). Šī iedarbība saglabājās arī ilgtermiņa pētījumos. Pēc 48 nedēļām atšķirība, dapagliflozīnu lietošanu papildus metformīna un sitagliptīna kombinācijai salīdzinot ar placebo lietošanu, bija -2,07 kg. Pēc 102 nedēļām atšķirība, dapagliflozīna lietošanu papildus metformīnam salīdzinot ar placebo lietošanu vai lietošanu papildus insulīnam salīdzinot ar placebo lietošanu, bija attiecīgi -2,14 un -2,88 kg.

Ar aktīvo vielu kontrolētā līdzvērtīguma pētījumā, lietojot papildus metformīnam, dapagliflozīns, salīdzinot ar glipizīdu, izraisīja statistiski ticamu ķermeņa masas izmaiņu -4,65 kg pēc 52 nedēļām ($p < 0,0001$, 3. tabula), kas saglabājās arī pēc 104 un 208 nedēļām (-5,06 kg un -4,38 kg, attiecīgi).

Lietojot 10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombināciju, tika konstatēts ievērojami lielāks ķermeņa masas samazinājums, salīdzinot ar jebkuru no abiem līdzekļiem monoterapijā (8. tabula).

24 nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās 182 personas ar cukura diabētu un kurā vērtēja ķermeņa uzbūvi, izmantojot duālās enerģijas rentgenstaru absorbcimetriju (DXA), tika pierādīts, ka 10 mg dapagliflozīna kopā ar metformīnu, salīdzinot ar placebo plus metformīnu, samazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku masu vairāk nekā audus vai šķidrums zudumu, vērtējot pēc DXA mērījumiem. Magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas apakšpētījumā tika konstatēts, ka, veicot ārstēšanu ar dapagliflozīnu plus metformīnu, tiek zaudēts lielāks daudzums viscerālo adipozo audu, nekā lietojot placebo plus metformīnu.

Asinsspiediens

Iepriekš plānotā apkopotajā analizē par 13 placebo kontrolētiem pētījumiem konstatēts, ka, veicot ārstēšanu ar 10 mg dapagliflozīna, sistoliskais asinsspiediens, salīdzinot ar pētījuma sākumu, pazeminājās par -3,7 mmHg un diastoliskais asinsspiediens par -1,8 mmHg, salīdzinot ar sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos par -0,5 mmHg un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par -0,5 mmHg placebo grupā 24. nedēļā. Līdzīgu pazemināšanos novēroja līdz pat 104 nedēļām.

10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja ievērojami lielāku sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu 28. nedēļā (-4,3 mmHg), salīdzinot ar dapagliflozīnu monoterapijā (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) un ilgstošas darbības eksenatīdu monoterapijā (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Divos 12 nedēļu, placebo kontrolētos pētījumos kopumā 1062 pacienti ar nepietiekami kompensētu 2. tipa cukura diabētu un hipertensiju (neskatoties uz iepriekšēju stabilu AKE-I vai ARB terapiju vienā pētījumā un AKE-I vai ARB un viena papildu antihipertensīvā līdzekļa lietošanu otrā pētījumā) tika ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna vai placebo. Abu pētījumu 12. nedēļā 10 mg dapagliflozīna un parasti

lietotās pret diabēta zāles nodrošināja HbA1c pazemināšanos un pazemināja pēc placebo koriģēto sistolisko asinsspiedienu vidēji par attiecīgi 3,1 un 4,3 mmHg.

Īpašā pētījumā par diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m² tika novērots, ka ārstēšana ar dapagliflozīnu 24. nedēļā izraisīja asinsspiediena sēdus stāvoklī pazeminājumu: -4,8 mmHg, salīdzinot ar -1,7 mmHg placebo ($p < 0,05$).

Pacienti ar sākotnējo HbA1c ≥ 9 %

Iepriekš noteiktā analīzē pacientiem ar sākotnējo HbA1c $\geq 9,0$ % ārstēšana ar 10 mg dapagliflozīna izraisīja statistiski ticamu HbA1c samazināšanos 24. nedēļā, lietojot papildus metformīnam (pielāgotā vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju: -1,32 % un -0,53 %, lietojot attiecīgi dapagliflozīnu un placebo).

Glikēmijas kontrole pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem HNS 3A (aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozīna efektivitāte tika vērtēta īpašā pētījumā par diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m², kuru glikēmijas kontrole parastās aprūpes ietvaros bija neatbilstoša. Ārstēšana ar dapagliflozīnu radīja HbA1c pazemināšanos un ķermeņa masas samazināšanos, salīdzinot ar placebo (9. tabula).

9. tabula. 24 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta pētījuma rezultāti par dapagliflozīna lietošanu diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozīns ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Sākotnēji (vidēji)	8,35	8,03
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja ^b	-0,37	-0,03
Atšķirība no placebo ^b (95% TI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Ķermeņa masa (kg)		
Sākotnēji (vidēji)	92,51	88,30
Pārmaiņa procentos no sākotnējā rādītāja ^c	-3,42	-2,02
Pārmaiņu atšķirība procentos no placebo ^c (95% TI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformīns vai metformīna hidrohlorīds ietilpa parastajā aprūpē attiecīgi 69,4% un 64,0% pacientu dapagliflozīna un placebo grupās.

^b Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, kas pielāgota sākotnējai vērtībai.

^c Atvasināts no mazākās vidējā kvadrāta vērtības, kas pielāgota sākotnējai vērtībai

* $p < 0,001$

Kardiovaskulārie un nieru iznākumi

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE – Dapagliflozīna ietekme uz kardiovaskulārām komplikācijām) bija starptautisks, daudzcentrisks, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, lai noteiktu dapagliflozīna ietekmi uz kardiovaskulāriem iznākumiem salīdzinājumā ar placebo, pievienojot to pacienta lietotajai pamatterapijai. Visiem pacientiem bija 2. tipa cukura diabēts un vai nu vismaz divi papildu kardiovaskulārā riska faktori (vecums no 55 gadiem vīriešiem vai no 60 gadiem sievietēm un vismaz viens no sekojošiem riska faktoriem – dislipidēmija, hipertensija vai aktīva tabakas lietošana), vai arī pierādīta kardiovaskulāra slimība.

No 17 160 pētījuma grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem 6974 (40,6%) pacientiem bija pierādīta kardiovaskulāra slimība, bet 10 186 (59,4%) pacientiem diagnosticētas kardiovaskulāras slimības nebija. 8582 pacienti tika randomizēti 10 mg dapagliflozīna grupā, bet 8578 pacienti – placebo grupā, un novērošanas ilguma mediāna bija 4,2 gadi.

Pētījuma populācijā vidējais vecums bija 63,9 gadi, un 37,4% bija sievietes. Pavisam 22,4% pacientu cukura diabēts bija ≤ 5 gadus, un vidējais cukura diabēta ilgums bija 11,9 gadi. Vidējais HbA1c bija 8,3%, bet vidējais $\text{KMI} = 32,1 \text{ kg/m}^2$.

Pētījuma sākumā 10,0% pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja. Vidējais aGFĀ bija $85,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 7,4% pacientu aGFĀ bija $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, bet 30,3% pacientu bija mikro- vai makroalbuminūrija (albumīna un kreatinīna attiecība urīnā [AKAU] attiecīgi no ≥ 30 līdz $\leq 300 \text{ mg/g}$ vai $> 300 \text{ mg/g}$).

Vairums pacientu (98%) pētījuma sākumā lietoja vismaz vienas pret diabēta zāles, kas ietver metformīnu (82%), insulīnu (41%) un sulfonilurīnvielas atvasinājumus (43%).

Primārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai komplikācijai no saliktā mērķa kritērija, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, miokarda infarkts vai išēmisks insults (MACE), un laiks līdz pirmajai komplikācijai no saliktā mērķa kritērija, ko veidoja ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve. Sekundārie mērķa kritēriji bija saliktais nieru mērķa kritērijs un visu cēloņu izraisīta mirstība.

Būtiskās nevēlamās kardiovaskulārās komplikācijas

Vērtējot salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, miokarda infarkts un išēmisks insults, 10 mg dapagliflozīns bija vismaz līdzvērtīgs ar placebo (vienpusējais $p < 0,001$).

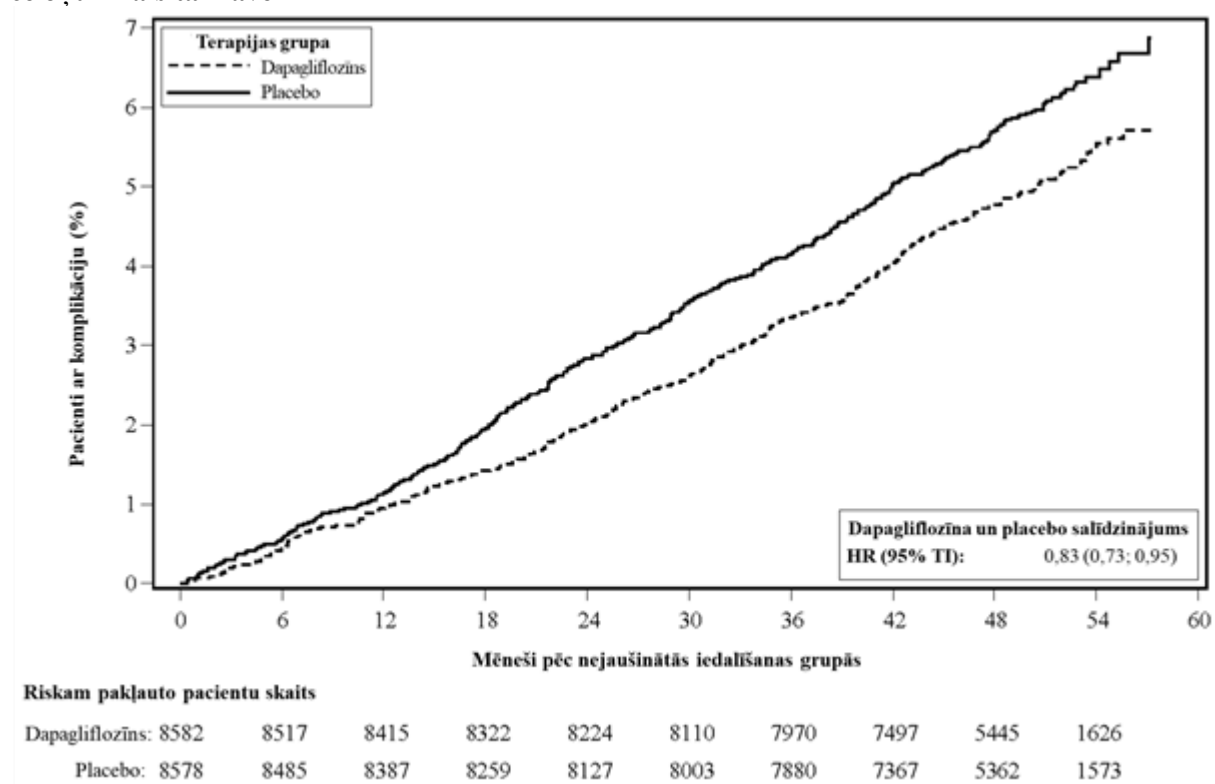
Sirds mazspēja vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve

Vērtējot spēju novērst salikto mērķa kritēriju, ko veidoja ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, 10 mg dapagliflozīna bija pārāki par placebo (1. attēls).

Atšķirību starp terapijas grupām noteica galvenokārt ietekme uz ar sirds mazspēju saistīto hospitalizāciju, bet ietekme uz kardiovaskulāru cēloņu izraisīto mirstību terapijas grupās neatšķīrās (2. attēls).

Labvēlīgu dapagliflozīna ietekmi salīdzinājumā ar placebo novēroja gan pacientiem ar pierādītu kardiovaskulāru slimību un pacientiem bez tās, gan pacientiem ar sirds mazspēju pētījuma sākumā un pacientiem bez tās, un tā bija konsekventa visās galvenajās pacientu apakšgrupās, tostarp apakšgrupās atkarībā no vecuma, dzimuma, nieru darbības (aGFĀ) un reģiona.

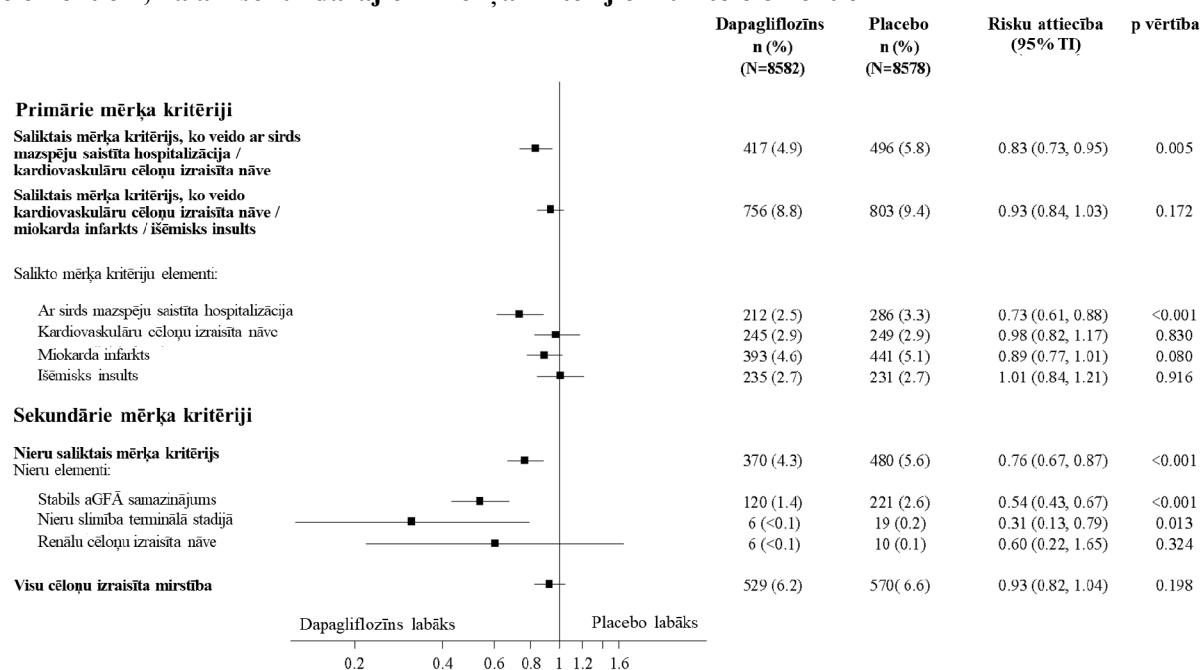
1. attēls. Laiks līdz pirmajai ar sirds mazspēju saistītai hospitalizācijai vai kardiovaskulāru cēloņu izraisītai nāvei



Riskam pakļautie pacienti ir to pacientu skaits, kuriem perioda sākumā bija komplikācijas risks.
HR – risku attiecība (*hazard ratio*); TI – ticamības intervāls.

2. attēlā parādīti rezultāti attiecībā uz primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem. Dapagliflozīna pārākums pār placebo netika pierādīts MACE ($p=0,172$). Tādējādi nieru saliktais mērķa kritērijs un visu cēloņu izraisīta mirstība netika pārbaudīta apstiprinošas pārbaudes procedūras ietvaros.

2. attēls. Terapijas ietekme uz primārajiem saliktajiem mērķa kritērijiem, atsevišķiem to elementiem, kā arī sekundārajiem mērķa kritērijiem un to elementiem



Salikto nieru mērķa kritēriju veidoja šādi elementi – stabils pierādīts aGFĀ samazinājums par $\geq 40\%$ līdz aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m² un/vai nieru slimība terminālā stadijā (dialīze ≥ 90 dienas vai nieres transplantācija, stabils pierādīts aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m²), un/vai nieru vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve.

p vērtības ir abpusējas. Sekundārajam mērķa kritērijam un atsevišķajiem mērķa kritēriju elementiem norādītas nominālās p vērtības. Laiks līdz pirmajai komplikācijai tika analizēts ar Koksas proporcionālo risku modeli. Pirmās komplikācijas gadījumu skaits atsevišķo elementu gadījumā ir katra elementa pirmās komplikācijas gadījumu patiesais skaits, tādēļ atsevišķo elementu summa neatbilst komplikāciju skaitam saliktajā mērķa kritērijā.

TI – ticamības intervāls.

Nefropātija

Dapagliflozīns samazināja saliktā mērķa kritērija, ko veidoja pierādīts stabils aGFĀ samazinājums, nieru slimība terminālā stadijā, nieru vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, gadījumu rašanās biežumu. Atšķirību starp grupām noteica galvenokārt ar nieru komplikācijām saistīto elementu (stabils aGFĀ samazinājums, nieru slimība terminālā stadijā un nieru cēloņu izraisīta nāve) gadījumu skaita samazināšanās (2. attēls).

Dapagliflozīna terapijas grupā riska attiecība laikam līdz nefropātijai (stabils aGFĀ samazinājums, nieru slimība terminālā stadijā un nieru cēloņu izraisīta nāve) salīdzinājumā ar placebo bija 0,53 (95% TI: 0,43; 0,66).

Turklāt dapagliflozīns samazināja jaunas stabilas albuminūrijas rašanās risku (risku attiecība 0,79 [95% TI: 0,72; 0,87]) un sekmēja lielāku makroalbuminūrijas mazināšanos (risku attiecība 1,82 [95% TI: 1,51; 2,20]), salīdzinot ar placebo.

Metformīns

Prospektīvs, nejaušināts (UKPDS) pētījums ir pierādījis labvēlīgo ieguvumu ilgtermiņā, kādu sniedz intensīva glikozes līmeņa kontrole pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Analizējot rezultātus par pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kas pēc nespējas panākt vēlamu rezultātu tikai ar diētu lietoja metformīnu, tika konstatēts:

- nozīmīgs jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska samazinājums metformīna grupā (29,8 gadījumi/1000 pacientgadi), salīdzinot ar tikai diētu (43,3 gadījumi/1000 pacientgadiem), $p = 0,0023$, un salīdzinot ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājuma monoterapijas un insulīna monoterapijas grupu (40,1 gadījums/1000 pacientgadiem); $p = 0,0034$;
- nozīmīgs jebkādas ar cukura diabētu saistītas mirstības absolūtā riska samazinājums: metformīna grupā 7,5 gadījumi/1000 pacientgadiem, tikai diētas grupā 12,7 gadījumi/1000 pacientgadiem, $p = 0,017$;
- nozīmīgs kopējās mirstības absolūtā riska samazinājums: metformīna grupā 13,5 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar tikai diētas grupu 20,6 gadījumi/1000 pacientgadiem, ($p = 0,011$), un salīdzinot ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājuma monoterapijas un insulīna monoterapijas grupu 18,9 gadījumi/1000 pacientgadiem ($p = 0,021$);
- nozīmīgs miokarda infarkta absolūtā riska samazinājums: metformīna grupā 11 gadījumi/1000 pacientgadiem, tikai diētas grupā 18 gadījumi/1000 pacientgadiem, ($p = 0,01$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Ebymect vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ebymect kombinētās tabletes ir atzītas par bioekvivalentām ar vienlaikus lietotām atbilstošām dapagliflozīna un metformīna hidrohlorīda devām, ja tās tiek lietotas kopā kā atsevišķas tabletes.

Dapagliflozīna farmakokinētika, to lietojot pa 5 mg divas reizes dienā un to lietojot pa 10 mg vienu reizi dienā, tika salīdzināta klīniski veseliem cilvēkiem. Dapagliflozīna lietošana pa 5 mg divas reizes dienā ļāva panākt dapagliflozīna lietošanai pa 10 mg vienu reizi dienā līdzīgu kopējo aktīvās vielas sistēmisko iedarbību (AUC_{ss}) 24 stundu laika posmā. Kā sagaidāms, dapagliflozīna lietošana pa 5 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar dapagliflozīna lietošanu pa 10 mg vienu reizi dienā, panāca mazāku maksimālo dapagliflozīna koncentrāciju plazmā (C_{max}) un lielāku dapagliflozīna koncentrāciju plazmā pirms nākamās devas lietošanas (C_{min}).

Mijiedarbība ar pārtiku

Klīniski veseliem brīvprātīgajiem šo zāļu lietošana pēc treknas maltītes, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā, panāca tādu pašu gan dapagliflozīna, gan metformīna kopējo sistēmisko iedarbību. Maltīte aizkavēja maksimālās koncentrācijas sasniegšanu plazmā par 1 līdz 2 stundām, un maksimālā dapagliflozīna koncentrācija plazmā pazeminājās par 29 %, bet maksimālā metformīna koncentrācija plazmā – par 17 %. Šīs izmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētika pediatriskā populācijā nav pētīta.

Sekojošā informācija atspoguļo šo zāļu individuālo aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

Dapagliflozīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dapagliflozīns uzsūcās ātri un labi. Maksimālo dapagliflozīna koncentrāciju plazmā (C_{max}) parasti sasniegta 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Dapagliflozīna ģeometriski vidējās C_{max} un AUC_{τ} vērtības līdzsvara koncentrācijā pēc dapagliflozīna 10 mg dienas devas

lietošanas vienreiz dienā bija attiecīgi 158 ng/ml un 628 ng h/ml. Dapagliflozīna absolūtā perorālā biopieejamība pēc 10 mg devas lietošanas ir 78 %.

Izkliede

Aptuveni 91 % dapagliflozīna ir saistīti ar olbaltumvielām. Dažādu slimību gadījumā (piemēram, nieru vai aknu darbības traucējumi) saistīšanās ar olbaltumvielām nemainījās. Dapagliflozīna vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 118 litri.

Biotransformācija

Dapagliflozīns tiek plaši metabolizēts, galvenokārt par dapagliflozīna 3-O-glikuronīdu, kas ir neaktīvs metabolīts. Dapagliflozīna 3-O-glikuronīds vai citi metabolīti neveicina glikozes līmeni pazeminošo iedarbību. Dapagliflozīna 3-O-glikuronīda veidošanos mediē UGT1A9, aknās un nierēs sastopams enzīms, un CYP mediētais metabolisms cilvēkiem bija neliels klīrensa ceļš.

Eliminācija

Dapagliflozīna vidējais plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pēc vienreizējas perorālas dapagliflozīna 10 mg devas lietošanas veseliem cilvēkiem bija 12,9 stundas. Vidējais kopējais intravenozi ievadīta dapagliflozīna sistēmiskais klīrenss bija 207 ml/min. Dapagliflozīns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar ekskreciju urīnā, mazāk nekā 2 % nemainīta dapagliflozīna veidā. Pēc 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozīna devas lietošanas 96% tika izvadīti no organisma – 75 % urīnā un 21 % fēcēs. Fēcēs aptuveni 15 % devas izdalījās pamatsavienojuma veidā.

Linearitāte

Dapagliflozīna iedarbība palielinājās proporcionāli dapagliflozīna devas palielinājumam robežās no 0,1 līdz 500 mg, un, lietojot atkārtoti līdz 24 nedēļām ilgi, tā farmakokinētika laika gaitā nemainījās.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara stāvoklī (20 mg dapagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (nosakot pēc ioheksola plazmas klīrensa) dapagliflozīna vidējā sistēmiskā iedarbība bija par attiecīgi 32 %, 60 % un 87 % lielāka nekā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un normālu nieru darbību. Līdzsvara koncentrācijā 24 stundu laikā glikozes izdalīšanās ar urīnu bija ļoti atkarīga no nieru darbības un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un normālu nieru darbību vai viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem izdalījās attiecīgi 85, 52, 18 un 11 g glikozes dienā. Hemodialīzes ietekme uz dapagliflozīna iedarbību nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) dapagliflozīna vidējā C_{max} un AUC bija par attiecīgi 12 % un 36 % lielāka nekā veseliem atbilstoša raksturojuma kontroles grupas pacientiem. Šīs atšķirības neuzskatīja par klīniski nozīmīgām. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) dapagliflozīna vidējā C_{max} un AUC bija par attiecīgi 40 % un 67 % lielāka nekā atbilstošiem veseliem kontroles grupas dalībniekiem.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Tikai vecuma dēļ klīniski nozīmīgu iedarbības palielināšanos līdz 70 gados veciem pacientiem nekonstatēja. Tomēr iespējama pastiprināta iedarbība ar vecumu saistītas nieru darbības pasliktināšanās dēļ. Nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par iedarbību par 70 gadiem vecākiem pacientiem.

Dzimums

Aprēķināts, ka dapagliflozīna vidējais AUC_{ss} sievietēm ir par aptuveni 22 % lielāks nekā vīriešiem.

Rase

Klīniski nozīmīgas sistēmiskās iedarbības atšķirības starp baltās, melnās vai aziātu rases pārstāvjiem nekonstatēja.

Ķermeņa masa

Konstatēja, ka dapagliflozīna iedarbība samazinās, palielinoties ķermeņa masai. Līdz ar to pacientiem ar mazu ķermeņa masu var nedaudz palielināties iedarbība un pacientiem ar lielu ķermeņa masu var nedaudz samazināties iedarbība. Tomēr iedarbības atšķirības neuzskatīja par klīniski nozīmīgām.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētika un farmakodinamika (glikozūrija) bērniem ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 10 līdz 17 gadiem bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas metformīna devas t_{max} tiek sasniegts pēc 2,5 stundām. 500 mg vai 850 mg metformīna tabletes absolūtā biopieejamība klīniski veseliem cilvēkiem ir 50 – 60 %. Pēc iekšķīgas devas fēcēs noteiktā neuzsūkusies aktīvās vielas daļa bija 20 – 30 %.

Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanas farmakokinētika ir nelineāra. Parasti lietotās metformīna devās un lietošanas shēmu gadījumā līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24-48 stundu laikā un parasti ir mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat pēc maksimālo devu lietošanas.

Izkliede

Piesaitīšanās pie plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns koncentrējas eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienlaicīgi. Eritrocīti, domājams, ir sekundārais izkļiedes nodalījums. Vidējais V_d bija robežās no 63 līdz 276 l.

Biotransformācija

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā formā ar urīnu. Cilvēkiem nav atklāti metformīna metabolīti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, un tas liecina, ka metformīns tiek izvadīts ar glomerulāro filtrāciju un sekrēciju nieru kanāliņos. Pēc iekšķīgas devas šķīstamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar samazinātu nieru darbību (pamatojoties uz noteikto kreatinīna klīrensu), metformīna eliminācijas pusperiods plazmā un asinīs ir ilgāks, savukārt renālais klīrenss ir samazināts proporcionāli kreatinīna klīrensa samazinājumam, tādēļ rodas paaugstināts metformīna līmenis plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dapagliflozīna un metformīna lietošana vienlaikus

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Sekojošā informācija atspoguļo preklīniskos datus par Ebymect individuālo aktīvo vielu drošumu.

Dapagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz fertilitāti neliecina par īpašu risku

cilvēkam. Dapagliflozīns nevienā no devām, kuras pārbaudīja divus gadus ilgus kancerogenitātes pētījumos, neizraisīja audzēju veidošanos ne pelēm, ne žurkām.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Dapagliflozīna tieša lietošana no mātītes atšķirti žurku mazuļiem un netieša iedarbība vēlīnā grūsnības laikā (laika periodi, kas atbilst otrajam un trešajam grūtniecības trimestrim no cilvēka nieru nobriešanas viedokļa) un zīdīšanas periodā ir saistīta ar palielinātu nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās sastopamību un/vai smaguma pakāpi pēcnācējiem.

Juvenīlās toksicitātes pētījumā, lietojot dapagliflozīnu tieši žurku mazuļiem no 21. pēcdzemdību dienas līdz 90. dienai pēc dzimšanas, par nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanos ziņoja visām devu grupām; iedarbība mazuļiem pie mazākās pārbaudītās devas bija ≥ 15 reižu lielāka nekā maksimālā ieteicamā deva cilvēkam. Šīs atrades bija saistītas ar no devas atkarīgu nieru masas palielināšanos un makroskopisku nieru palielināšanos, kas novērota, lietojot visas devas. Nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās, kas novērota jauniem dzīvniekiem, pilnībā neizzuda aptuveni 1 mēnesi ilgā atlabšanas periodā.

Atsevišķā pētījumā par attīstību pirms un pēc dzimšanas žurku mātītēm preparātu lietoja no 6. grūsnības dienas līdz 21. dienai pēc dzemdībām, un mazuļi preparāta iedarbībai tika pakļauti netieši *in utero* un visā zīdīšanas periodā. (Veica papildpētījumu, lai novērtētu dapagliflozīna iedarbības līmeni pienā un mazuļiem.) Ārstēto mātišu pieaugušiem pēcnācējiem novēroja palielinātu nieru blodiņu paplašināšanās sastopamības biežumu vai smaguma pakāpi, tomēr tikai pie lielākās pārbaudītās devas lietošanas (saistītā dapagliflozīna iedarbība mātītei un mazuļiem bija attiecīgi 1 415 un 137 reižu lielāka nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu). Papildu toksiska ietekme uz attīstību bija saistīta tikai ar devatkarīgu mazuļu ķermeņa masas samazināšanos un to novēroja tikai, lietojot ≥ 15 mg/kg dienā lielas devas (saistībā ar iedarbību uz mazuļiem, kas ir ≥ 29 reizes lielāka nekā rādītāji cilvēkiem, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu). Toksisku ietekmi uz māti novēroja, tikai lietojot lielāko pārbaudīto devu, un tā bija saistīta tikai ar īslaicīgu ķermeņa masas un uztura patēriņa samazināšanos, lietojot konkrēto devu. Līmenis bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (*no observed adverse effect level*, NOAEL) attiecībā uz attīstības toksicitāti, mazākā pārbaudītā deva, ir saistīta ar mātītes sistēmiskās iedarbības reizinājumu, kas ir aptuveni 19 reižu lielāks par rādītāja vērtību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

Papildu pētījumos par embriju un augļa attīstību žurkām un trušiem dapagliflozīnu lietoja noteiktus periodus, kas atbilst lielajiem organoģenēzes periodiem katrai sugai. Trušiem, lietojot jebkuru pārbaudīto devu, nenovēroja ne toksisku ietekmi uz māti, ne attīstību; lielākā pārbaudītā deva ir saistīta ar sistēmiskās iedarbības reizinājumu, kas ir aptuveni 1191 reizi lielāks par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu. Žurkām dapagliflozīns neizraisīja ne embriju letalitāti, ne teratogēnisku iedarbību pie iedarbības līmeņa, kas 1441 reizi pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par drošuma farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogēno potenciālu, reproduktīvo un attīstības toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze (E463)
Mikrokristāliska celuloze (E460(i))
Magnija stearāts (E470b)
A tipa nātrija cietes glikolāts

Apvalks

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Poli(vinilspirts) (E1203)
Makrogols (3350) (E1521)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Poli(vinilspirts) (E1203)
Makrogols (3350) (E1521)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/Al blisteris.

Iepakojumi

14, 28, 56 un 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotām tabletēm neperforētos kalendārblisteros pa 14 tabletēm.

60 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros pa 10 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1051/001 Ebymect 5 mg/850 mg 14 tabletes
EU/1/15/1051/002 Ebymect 5 mg/850 mg 28 tabletes
EU/1/15/1051/003 Ebymect 5 mg/850 mg 56 tabletes
EU/1/15/1051/004 Ebymect 5 mg/850 mg 60 tabletes
EU/1/15/1051/005 Ebymect 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletes (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/15/1051/006 Ebymect 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletes

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1051/007 Ebymect 5 mg/1000 mg 14 tabletes
EU/1/15/1051/008 Ebymect 5 mg/1000 mg 28 tabletes
EU/1/15/1051/009 Ebymect 5 mg/1000 mg 56 tabletes
EU/1/15/1051/010 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 tabletes
EU/1/15/1051/011 Ebymect 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletes (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/15/1051/012 Ebymect 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 16.janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiols monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

60x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 tablets
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 tablets
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 tablets
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 tablets
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 tablete (dozējamu vienību blisteris)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ebymect 5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiols monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/900/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ebymect 5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiols monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

98 apvalkotās tabletes. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ebymect 5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI (PERFORĒTI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/850 mg tabletes
dapagliflozin/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI (NEPERFORĒTI) – 10 tabletes blisterī**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/850 mg tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

{Saules/Mēness simbols}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
KALENDĀRBLISTERI (NEPERFORĒTI) – 14 tablešu blisteris**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P O T C Pk S Sv
{Saules/Mēness simbols}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

60x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 tabletes
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 tabletes
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 tabletes
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 tabletes
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablete (dozējamo vienību blisteris)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ebymect 5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiols monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ebymect 5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiols monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

98 apvalkotās tabletes. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ebymect 5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI (PERFORĒTI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI (NEPERFORĒTI) – 10 tablešu blisteris**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

{Saules/Mēness simbols}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
KALENDĀRBLISTERI (NEPERFORĒTI) – 14 tablešu blisteris**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletes
dapagliflozin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P O T C Pk S Sv
{Saules/Mēness simbols}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes **Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes** *dapagliflozin/metformin hydrochloride*

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ebymect un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ebymect lietošanas
3. Kā lietot Ebymect
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ebymect
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ebymect un kādam nolūkam tās lieto

Ebymect satur divas dažādas aktīvās vielas – dapagliflozīnu un metformīnu. Abas tās pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par perorāliem pret diabēta līdzekļiem. Tās ir iekšķīgi lietojamas zāles cukura diabēta ārstēšanai.

Ebymect lieto par “2. tipa cukura diabētu” saukta cukura diabēta gadījumā pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma). Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, aizkuņģa dziedzera vairs nespēj ražot pietiekami daudz insulīna vai arī organisms nespēj izmantot pienācīgi izveidojušos insulīnu. Tā rezultātā rodas augsts cukura (glikozes) līmenis asinīs.

- Dapagliflozīns darbojas, izvadot lieko cukuru no organisma kopā ar urīnu un samazinot cukura līmeni asinīs. Tas var palīdzēt novērst arī sirds slimības.
- Metformīns darbojas, galvenokārt nomācot glikozes veidošanos aknās.

Lai ārstētu 2. tipa cukura diabētu

- Šīs zāles tiek lietotas kopā ar diētas ievērošanu un fiziskām aktivitātēm.
- Šīs zāles lieto tad, ja cukura diabētu nav iespējams kontrolēt ar citiem diabēta ārstēšanas līdzekļiem.
- Jūsu ārsts var lūgt Jūs lietot šīs zāles vienas pašas vai kopā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai. Tās var būt vēl kādas iekšķīgi lietotas zāles un/vai injekcijas veidā.
- Ārsts var lūgt Jūs aizstāt ar šīm zālēm atsevišķu dapagliflozīna un metformīna tablešu lietošanu, ja Jūs jau tās abas lietojat atsevišķi. Lai izvairītos no pārdozēšanas, neturpiniet dapagliflozīna un metformīna tablešu lietošanu, ja lietojat Ebymect.

Ir svarīgi turpināt ievērot Jūsu ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus par diētu un fiziskām aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Ebymect lietošanas

Nelietojiet Ebymect šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dapagliflozīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums nesen ir bijusi diabētiska koma;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt "Laktacidozes riski" tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par "ketonvielām", un var sākties diabētiska prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir slimības, kas var pasliktināt nieru darbību, piemēram,
 - ja esat zaudējis daudz ūdens no organisma (dehidratācija), piemēram, pēc ilgstošas vai smagas caurejas vai vairākkārtējas vemšanas;
 - smaga infekcija,
 - nopietnas asinsrites problēmas (šoks).
- ja Jums ir slimība, kas var izraisīt asiņu piegādes problēmas Jūsu orgānos, piemēram, ja Jums ir:
 - sirds mazspēja,
 - elpošanas traucējumi akūtas sirds vai plaušu slimības dēļ,
 - nesen bijis miokarda infarkts,
 - nopietni asinsrites traucējumi (šoks).
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja patērējat daudz alkohola vai nu katru dienu, vai arī ik pa laikam (skatīt punktu "Ebymect kopā ar alkoholu").

Nelietojiet šīs zāles, ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem ir Jums piemērojams.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidozes riski

Ebymect var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Ebymect lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Ebymect lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pirms Ebymect lietošanas un ārstēšanās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība vai noguruma sajūta, salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē, vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var norādīt uz diabētisku ketoacidozi – retu, bet smagu, dažreiz dzīvību apdraudošu cukura diabēta izraisītu patoloģiju, kas raksturīga ar analīžu laikā atklājamu paaugstinātu ketonvielu līmeni urīnā vai asinīs. Diabētiskas ketoacidozes rašanās risks var būt lielāks pēc ilgstošas badošanās, pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas samazināšanas, vai, ja plašas operācijas vai nopietnas slimības dēļ ir palielinājusies nepieciešamība pēc insulīna;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts – Jūsu organisms vairs nesintezē insulīnu. Ebymect nav paredzēts lietot, lai ārstētu šo stāvokli;
- ja Jums asinīs ir ļoti augsts glikozes līmenis, kas var radīt dehidratāciju (zaudēts pārāk daudz organisma šķidruma). Iespējamās pazīmes, kas liecina par dehidratāciju, ir minētas 4. punkta. Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, pirms sākat lietot šīs zāles;
- ja Jūs lietojiet zāles, kas pazemina Jūsu asinsspiedienu (antihipertensīvos līdzekļus) un Jums ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Sīkāka informācija sniegta tālāk punktā “Citas zāles un Ebymect”;
- ja Jums bieži rodas urīnceļu infekcija. Šīs zāles var izraisīt urīnceļu infekciju, un ārsts var vēlēties uzraudzīt Jūs daudz uzmanīgāk. Ja Jums rodas nopietna infekcija, ārsts var uz laiku mainīt Jūsu ārstēšanu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties.

Ķirurģiska operācija

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Ebymect procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Ebymect.

Nieru darbība

Pirms sākat lietot Ebymect, jāpārbauda Jūsu nieres. Ārstēšanas ar šīm zālēm laikā ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Pēdu kopšana

Ir svarīgi pārbaudīt Jūsu pēdas regulāri un ņemt vērā visus veselības aprūpes speciālista padomus par pēdu kopšanu.

Glikoze urīnā

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietošanas laikā būs pozitīvs rezultāts, nosakot cukuru urīnā.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Ja esat gados vecāks cilvēks, pastāv lielāks risks, ka Jūsu nieru darbība ir sliktāka un ka Jūs ārstējaties ar citām zālēm (skatīt arī “Nieru darbība” iepriekš un “Citas zāles un Ebymect” zemāk).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicamas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nav pētītas šiem pacientiem.

Citas zāles un Ebymect

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Ebymect pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Ebymect.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Ebymect devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par sekojošo:

- ja lietojat zāles, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskos līdzekļus);
- ja lietojat citas zāles, kas samazina cukura daudzumu asinīs, piemēram, insulīnu vai „sulfonilurīnvielas atvasinājumu” zāles, Jūsu ārsts var vēlēties samazināt šo citu zāļu devu, lai novērstu pārāk stipru cukura līmeņa pazemināšanos asinīs (hipoglikēmiju);
- ja lietojat cimetidīnu – zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai;
- ja lietojat bronhodilatatorus (bēta-2 agonistus), ko lieto bronhiālās astmas ārstēšanai;
- ja lietojat kortikosteroīdus, (lieto iekaisuma ārstēšanai dažādu slimību, piemēram, bronhiālās astmas un artrīta, gadījumā), iekšķīgi, injekcijas veidā vai inhalējami ;
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu),
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).

Ebymect kopā ar alkoholu

Ebymect terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja tiek konstatēta grūtniecība, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc, jo tās nav ieteicamas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (pēdējos sešos mēnešos). Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā kontrolēt Jūsu cukura līmeni asinīs grūtniecības laikā.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai vēlētos to darīt šo zāļu lietošanas laikā. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Metformīns nokļūst mātes pienā nelielos daudzumos. Nav zināms, vai dapagliflozīns cilvēkam izdalās ar mātes pienu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja šīs zāles lieto vienlaikus ar citām zālēm, kuras pazemina cukura līmeni asinīs, piemēram, ar insulīnu vai „sulfonilurīnvielas atvasinājumu” zālēm, glikozes līmenis asinīs var pārmērīgi pazemināties (rasties hipoglikēmija), kas var izraisīt tādus simptomus, kā vājumu, reiboni, pastiprinātu svīšanu, paātrinātu sirdsdarbību, redzes pārmaiņas vai grūtības koncentrēties, un tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums rodas šie simptomi.

Ebymect satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ebymect

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu jālieto

- Jums nepieciešamā šo zāļu deva ir atkarīga no Jūsu klīniskā stāvokļa un pašlaik lietotās metformīna devas un/vai pašlaik lietotajām individuālajām dapagliflozīna un metformīna tabletēm. Ārsts pastāstīs, kāda stipruma šo zāļu tabletes jālieto tieši Jums.
- Ieteicamā deva ir pa vienai tabletei divas reizes dienā.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tableti nesasmalcinātā veidā, uzdzērot pusi glāzes ūdens.
- Lietojiet tableti kopā ar maltīti. Tas nepieciešams, lai mazinātu nevēlamu gremošanas sistēmas blakusparādību risku.
- Lietojiet tableti divas reizes dienā – vienu tableti no rīta (kopā ar brokastīm) un vienu tableti vakarā (kopā ar vakariņām).

Ārsts Jums var parakstīt šīs zāles kopā ar citām zālēm, lai samazinātu cukura daudzumu Jūsu asinīs. Tās var būt iekšķīgi lietojamas zāles vai injekcijas veidā ievadāmas zāles, piemēram, insulīns vai GLP-1 receptoru agonists. Atcerieties, ka šīs citas zāles jālieto atbilstoši ārsta norādījumiem. Tas palīdzēs Jums sasniegt labākos rezultātus Jūsu veselībai.

Diēta un fiziskās aktivitātes

Lai kontrolētu cukura diabētu, Jums aizvien jāievēro diēta un jāveic fiziskas aktivitātes, pat tad, ja Jūs lietojat šīs zāles. Tādēļ ir svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus par diētu un fiziskām aktivitātēm. Īpaši, ja ievērojat diētu diabētiskai svara kontrolei, turpiniet to darīt arī šo zāļu lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Ebymect vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Ebymect tabletes vairāk, nekā noteikts, Jums var rasties laktacidoze. Laktacidozes izpausmes ir slikta dūša vai stipra vemšana, sāpes vēderā, muskuļu krampji, smags nogurums vai apgrūtināta elpošana. Laktacidozes gadījumā Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana slimnīcā, jo laktacidoze var izraisīt komu. Nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un konsultējieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu (skatīt 2. punktu). Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Ebymect

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Savukārt, ja Jūs neatcerieties līdz nākamās devas lietošanas laikam, izlaidiet aizmirsto devu. Lietojiet nākamo parasto devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu šo zāļu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Ebymect

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Nelietojot šīs zāles, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Ebymect lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāda no šīm smagajām vai potenciāli smagajām blakusparādībām:

- **Laktacidoze**, novērojama ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Ebymect var izraisīt ļoti retu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Ebymect lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām:

- **diabētiska ketoacidoze**, kas novērojama reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem).
Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu- "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā") ir:
 - paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
 - strauja ķermeņa masas samazināšanās;
 - slikta dūša vai vemšana;
 - sāpes vēderā;
 - pārmērīgas slāpes;
 - strauja un dziļa elpošana;
 - apjukums;
 - neparasta miegainība vai noguruma sajūta;
 - salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Tā var rasties neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Ebymect.

- **Starpenes nekrotizējošs fasciīts** jeb Furnjē gangrēna, nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija, novērota ļoti reti.

Ja pamanāt kādu no tālāk minētajām nopietnajām vai potenciāli nopietnajām blakusparādībām, pārtrauciet Ebymect lietošanu un pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu

- **Urīnceļu infekcija**, ko novēro bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).
Par smagu urīnceļu infekciju liecina šādas pazīmes:
 - drudzis un/vai drebuļi;
 - dedzinoša sajūta urinācijas laikā;
 - sāpes mugurā vai sānos.

Lai gan šāds traucējums sastopams retāk, ja konstatējat asinis urīnā, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām:

- **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)**, ko novēro ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) – lietojot šīs zāles kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs, piemēram, ar insulīnu.
Par zemu cukura līmeni asinīs liecina šādas pazīmes:
 - trīce, svīšana, izteikta trauksme, ātra sirdsdarbība;
 - izsalkuma sajūta, galvassāpes, redzes pārmaiņas;
 - garastāvokļa pārmaiņas vai apjukums.

Ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm. Ja Jums ir tādi simptomi kā zems cukura līmenis, ēdiet glikozes tabletes, augsti cukuru saturošu našķi vai dzeriet augļu sulu. Ja iespējams, izmēriet savu cukuru asinīs un atpūties.

Citas blakusparādības ir šādas:

Ļoti bieži

- slikta dūša, vemšana;
- caureja vai sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums.

Bieži

- dzimumlocekļa vai maksts dzimumorgānu sēnīšu infekcija (piena sēnīte) (iespējamās pazīmes ir kairinājums, nieze, neparasti izdalījumi vai aromāts);
- sāpes mugurā;
- nepatīkama sajūta urinējot, lielāks izdalītā urīna daudzums nekā parasti vai biežāka urinācija;
- holesterīna vai tauku līmeņa pārmaiņas asinīs (konstatējamas analīzēs);
- palielināts eritrocītu skaits asinīs (konstatējams analīzēs);
- samazināts kreatinīna nieru klīrenss (konstatējams analīzēs) ārstēšanas sākumposmā;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- reibonis;
- izsitumi.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- pārāk liels šķidruma zudums no ķermeņa (dehidratācija, pazīmes var būt ļoti sausa vai lipīga mute, maz urinēšanas vai tās vispār nav, vai ātra sirdsdarbība);
- sēnīšu infekcija;
- slāpes;
- aizcietējums;
- pamošanās naktī, lai urinētu;
- mutes sausums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts kreatinīna līmenis (nosaka ar asins laboratoriskajiem izmeklējumiem) ārstēšanas sākumposmā;
- palielināts urīnvielas līmenis (konstatējams analīzēs).

Ļoti reti

- pazemināts B12 vitamīna līmenis asinīs;
- patoloģisks aknu funkcionālo testu rezultāts, aknu iekaisums (hepatīts);
- ādas apsārtums (eritēma), nieze vai niezoši izsitumi (nātrene).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ebymect

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ebymect satur

- Aktīvās vielas ir dapagliflozīns un metformīna hidrochlorīds (metformīna HCl). Katra Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrochlorīda.

Katra Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: hidroksipropilceluloze (E463), mikrokristāliska celuloze (E460(i)), magnija stearāts (E470b), nātrija cietes glikolāts (A tipa);
 - apvalks: poli(vinilspirts) (E1203), makrogols (3350) (E1521), talks (E553b), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai Ebymect 8mg/850mg).

Ebymect ārējais izskats un iepakojums

- Ebymect 5 mg/850 mg 9,5 x 20 mm ovālas, brūnas apvalkotās tabletes. Tām ir iegravējums „5/850” vienā pusē un „1067” otrā pusē.
- Ebymect 5 mg/1000 mg ir 10,5 x 21,5 mm ovālas, dzeltenas apvalkotās tabletes. Tām ir iegravējums „5/1000” vienā pusē un „1069” otrā pusē.

Ebymect 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes un Ebymect 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH/PHTFE/Al blisteriepakojumā. Iepakojumā ir 14, 28, 56 un 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes neperforētos kalendārbliesteros pa 14 tabletēm, 60 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros pa 10 tabletēm, 60x1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>