

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Edistride 5 mg apvalkotās tabletes  
Edistride 10 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Edistride 5 mg apvalkotās tabletes

Viena tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna (*dapagliflozin*).

### *Palīgviela ar zināmu iedarbību:*

Viena 5 mg tablete satur 25 mg bezūdens laktozes

### Edistride 10 mg apvalkotās tabletes

Viena tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 10 mg dapagliflozīna (*dapagliflozin*).

### *Palīgviela ar zināmu iedarbību:*

Viena 10 mg tablete satur 50 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

### Edistride 5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, abpusēji izliktas, apaļas tabletes 0,7 cm diametrā ar iegravējumu „5” vienā pusē un „1427” otrā pusē.

### Edistride 10 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, abpusēji izliktas, 1,1 x 0,8 cm ovālas apvalkotās tabletes ar iegravējumu “10” vienā pusē un “1428” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Edistride ir indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai:

#### Lietojot monoterapijā

Kad tikai diēta un fiziskās aktivitātes vien nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli pacientiem, kuriem metformīna lietošana tiek uzskatīta par nepiemērotu nepanesības dēļ.

#### Lietojot kā papildlīdzekli kombinētai terapijai

Kombinācijā ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem, arī insulīnu, kad tie kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (pieejamos datus par dažādām kombinācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

#### Monoterapijā un kā papildlīdzeklis kombinētai terapijai

Ieteicamā deva ir 10 mg dapagliflozīna vienreiz dienā monoterapijas veidā vai arī kā papildlīdzeklis kombinācijā ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem, arī insulīnu. Lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinoša līdzekļa devu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru darbības traucējumi

Dapagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem efektivitāte ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās var nebūt vispār. Edistrīde nav ieteicama lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (pacientiem, kam kreatinīna klīrenss [CrCl] ir < 60 ml/min vai aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot 5 mg sākumdevu. Ja panesamība ir laba, devu var palielināt līdz 10 mg (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Kopumā devas pielāgošana atbilstoši vecumam nav ieteicama. Jāņem vērā nieru darbība un šķidrums zuduma risks (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tā kā terapeitiskā pieredze 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, dapagliflozīna terapijas uzsākšana nav ieteicama.

#### Pediatriskā populācija

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

### Lietošanas veids

Edistrīde var lietot iekšķīgi vienreiz dienā jebkurā dienas laikā kopā ar uzturu vai bez tā. Tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

### Vispārēji norādījumi

Edistrīde nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

### Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Dapagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem efektivitāte ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās var nebūt vispār (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tādas blakusparādības kā paaugstinātu kreatinīna, fosfora, parathormona (PTH) līmeni serumā un hipotensiju novēroja biežāk tiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min vai aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kurus ārstēja ar dapagliflozīnu, nekā tiem, kuri saņēma placebo. Edistrīde nav ieteicama

lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (pacientiem ar CrCl < 60 ml/min vai aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Edistrīde nav pētīts smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (CrCl < 30 ml/min vai aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (*end-stage renal disease*; ESRD).

Nieru darbību ieteicams uzraudzīt šādi:

- pirms dapagliflozīna lietošanas sākšanas un ne retāk kā reizi gadā pēc tam (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- pirms vienlaikus sākt lietot zāles, kas var pavājināt nieru darbību, un periodiski pēc tam;
- ja nieru darbības traucējumi tuvojas vidēji smagaipakāpei, vismaz 2 – 4 reizes gadā. Ja nieru darbība pavājinās, un CrCl ir < 60 ml/min vai aGFĀ ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dapagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc.

#### Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskos pētījumos gūtā pieredze pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežota.

Dapagliflozīna iedarbība palielinās pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošana pacientiem, kam ir šķidruma zuduma, hipotensijas un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumu risks

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ dapagliflozīns palielina diurēzi, izraisot nelielu asinsspiediena samazināšanos (skatīt 5.1 apakšpunktu), kas var būt vairāk izteikta pacientiem ar ļoti augstu glikozes koncentrāciju asinīs.

Dapagliflozīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri saņem cilpas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kuriem ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimības) dēļ.

Piesardzība būtu jāievēro pacientiem, kuriem dapagliflozīna radītais asinsspiediena kritums varētu radīt risku, piemēram, pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību, pacientiem, kuri saņem antihipertensīvo terapiju un iepriekš ir bijusi hipotensija, vai gados vecākiem pacientiem.

Ja pacientiem, kuri saņem dapagliflozīnu, rodas interkurenti traucējumi, kas var izraisīt šķidruma deficītu, ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma daudzumu (piemēram, veicot fizikālu izmeklēšanu, asinsspiediena mērījumus, laboratoriskas pārbaudes, ieskaitot hematokrīta noteikšanu) un elektrolītus. Pacientiem, kuriem rodas šķidruma deficīts, ieteicams uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar dapagliflozīnu, līdz deficīts tiek novērsts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī dapagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas 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. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās 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.

Dapagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. cukura tipa diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai dapagliflozīna lietošana nav atļauta. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. cukura tipa diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

#### Urīnceļu infekcijas

Apvienotā līdz 24 nedēļas ilgā analizē, lietojot 10 mg dapagliflozīna, par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk, nekā lietojot placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pielonefītu novēroja retāk, un tas radās tikpat bieži, kā lietojot kontroles līdzekli. Glikozes izdalīšanās ar urīnu var būt saistīta ar palielinātu urīnceļu infekcijas risku, tādēļ, ārstējot pielonefītu vai urosepsi, jāapsver īslaicīga dapagliflozīna lietošanas pārtraukšana.

#### Gados vecāki pacienti ( $\geq 65$ gadi)

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).

Starp  $\geq 65$  gadus veciem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju saistītas blakusparādības vairāk bija ar dapagliflozīnu ārstētiem pacientiem nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Biežāk novērotā blakusparādība, kas saistīta ar nieru darbību, bija palielināts kreatinīna līmenis serumā; lielākā daļa blakusparādību bija pārejošas un atgriezeniskas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks šķidruma zuduma risks, un ir lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem. Starp pacientiem, kuru vecums bija  $\geq 65$  gadi, ar šķidruma zudumu saistītas blakusparādības bija lielākai daļai ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Terapeitiskā pieredze par 75 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežota. Dapagliflozīna terapijas uzsākšana šai populācijai nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Sirds mazspēja

Pieredze pacientiem ar I – II funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas ir ierobežota, un klīniskos pētījumos nav iegūta pieredze par dapagliflozīna lietošanu pacientiem ar III – IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

#### Lietošana ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem

Lai gan cēloniska saistība starp dapagliflozīnu un urīnpūšļa vēzi ir maz ticama (skatīt 4.8 un 5.3. apakšpunktu), dapagliflozīnu piesardzības apsvērumu dēļ nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar pioglitazonu. Pieejamie epidemioloģiskie dati par pioglitazonu liecina par nedaudz palielinātu urīnpūšļa vēža risku pacientiem ar cukura diabētu, kuri tiek ārstēti ar pioglitazonu.

#### Paaugstināts hematokrīts

Dapagliflozīna terapijas laikā novēroja hematokrīta paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc jāievēro piesardzība pacientiem ar jau paaugstinātu hematokrītu.

#### 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.

#### Nepētītas kombinācijas

Dapagliflozīns nav pētīts kombinācijā ar glikagonam līdzīgā peptīda 1 (GLP-1) analogiem.

#### Urīna analīzes

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

#### Laktoze

Tabletes satur bezūdens laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Farmakodinamiskā mijiedarbība

##### Diurētiskie līdzekļi

Dapagliflozīns 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 dapagliflozīns varētu mainīt vienlaikus lietotu šo enzīmu metabolizētu zāļu metabolisko klīrensu.

#### Citu zāļu ietekme uz dapagliflozīnu

Mijiedarbības pētījumi, kas veikti veselīgiem cilvēkiem, izmantojot galvenokārt vienreizējas devas dizainu, liecina, ka metformīns, pioglitazons, sitagliptīns, glimepirīds, vogliboze, hidrohlortiazīds, bumetanīds, valsartāns vai simvastatīns dapagliflozīna farmakokinētiku neietekmē.

Pēc dapagliflozīna lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu (dažādu aktīvu transportvielu un zāles metabolizējošu enzīmu induktors) 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 veselīgiem cilvēkiem, izmantojot galvenokārt vienreizējas devas dizainu, dapagliflozīns nemainīja metformīna, 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.

#### Cita veida mijiedarbība

Smēķēšanas, diētas, augu izcelsmes preparātu un alkohola lietošanas ietekme uz dapagliflozīna farmakokinētiku nav pētīta.

#### *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. Izmantojiet citas metodes glikēmijas kontroles uzraudzībai.

#### Pediatrikā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Grūtniecība

Nav datu par dapagliflozīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām pierādīta toksiska ietekme uz nierēm attīstības stadijas laikā, kas atbilst cilvēka grūtniecības otrajam un trešajam trimestrim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ dapagliflozīna lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī nav ieteicama.

Ja tiek konstatēta grūtniecība, ārstēšana ar dapagliflozīnu ir jāpārtrauc.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dapagliflozīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par dapagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģiski medītētu ietekmi ar krūti barotiem mazuļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim. Dapagliflozīnu nedrīkst lietot zīdīšanas periodā.

#### Fertilitāte

Dapagliflozīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Žurku tēviņiem un mātītēm dapagliflozīns neietekmēja fertilitāti nevienā no pārbaudītajām devām.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Edistrīde neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma īpašību apkopojums

Iepriekš noteiktā apvienotā 13 placebo kontrolētu pētījumu analīzē 2360 pacienti bija ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna un 2295 pacienti bija ārstēti ar placebo.

Biežāk ziņotās blakusparādības bija hipoglikēmija, kura bija atkarīga no katrā pētījumā izmantotās fona terapijas veida. Nelielu hipoglikēmijas epizožu biežums starp ārstēšanas grupām, arī placebo grupā bija līdzīgs, izņemot pētījumus, kuros dapagliflozīnu lietoja papildus sulfonilurīnvielas (SU) atvasinājumam un papildus insulīnam. Lietojot kombinētu terapiju ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un papildus insulīnam, hipoglikēmijas sastopamība bija lielāka (skatīt tālāk apakšpunktu *Hipoglikēmija*).

#### Blakusparādību profila kopsavilkums

Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos konstatētas šādas blakusparādības. Nevienai no blakusparādībām nav konstatēta atkarība no devas. Tālāk uzskaitītās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasei (OSK). Sastopamības 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### 1. tabula. Blakusparādības ar placebo kontrolētos pētījumos<sup>a</sup>

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži*	Bieži*	Retāk**	Reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas <sup>*,b,c</sup> Urīnceļu infekcija <sup>*,b,d</sup>	Sēnīšu infekcija**	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija (lietojot kopā ar SU vai insulīnu) <sup>b</sup>		Šķidrums deficīts <sup>b,e</sup> Slāpes**	Diabētiska ketoacidoze <sup>i</sup>
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>			Aizcietējums** Mutes sausums**	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		Muguras sāpes*		
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Dizūrija Poliūrija <sup>*,f</sup>	Niktūrija** Nieru darbības traucējumi** <sup>*,b</sup>	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			Vulvovagināla nieze** Dzimumorgānu nieze**	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts hematokrīts <sup>g</sup> Pazemināts nieru kreatinīna klīrenss <sup>b</sup> Dislipidēmija <sup>h</sup>	Palielināts kreatinīna līmenis asinīs** <sup>,b</sup> Palielināts urīnvielas līmenis asinīs**	

<sup>a</sup>Tabulā parādīti līdz 24. nedēļai iegūtie (īstermiņa) dati, neatkarīgi no glikēmijas līmeņa.

<sup>b</sup>Sīkāku informāciju skatīt tālāk atbilstošā apakšpunktā.

<sup>c</sup>Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas ietver, piemēram, 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.

<sup>d</sup>Urīnceļu 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.



<sup>e</sup>Šķidruma zudums ietver, piemēram, šādus iepriekš definētus terminus: dehidratācija, hipovolēmija, hipotensija.

<sup>f</sup>Poliūrija ietver ieteicamos terminus: pollakiūrija, poliūrija, pastiprināta urīna izdalīšanās.

<sup>g</sup>Vidējās 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.

<sup>h</sup>Vidējā 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 %.

<sup>i</sup>Skatīt 4.4. apakšpunktu.

\* Ziņots  $\geq 2$  % pacientu un  $\geq 1$  % 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 blakusparādību apraksts

#### Hipoglikēmija

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

Pētījumos, kuros dapagliflozīnu lietoja monoterapijā vai kuros pievienoja metformīnam vai sitagliptīnam (ar vai bez metformīna), līdz 102 nedēļas ilgas ārstēšanas laikā vieglu hipoglikēmijas epizožu biežums starp ārstēšanas grupām, arī placebo grupā, bija līdzīgs ( $< 5$  %). Visos pētījumos smagi hipoglikēmijas gadījumi bija retāk un vienlīdz bieži ar dapagliflozīnu vai placebo ārstētās grupās. Pētījumos, kuros dapagliflozīnu pievienoja sulfonilurīnvielas atvasinājumam vai insulīnam, hipoglikēmijas biežums bija lielāks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pētījumā, kurā dapagliflozīnu pievienoja glimepirīdam, par vieglām hipoglikēmijas epizodēm 24. un 48. nedēļā biežāk ziņots grupā, kurā pacientus ārstēja ar 10 mg dapagliflozīna un glimepirīdu (attiecīgi 6,0 % un 7,9 %), nekā grupā, kuras dalībnieki saņēma placebo un glimepirīdu (attiecīgi 2,1 % un 2,1 %).

Pētījumā, kurā dapagliflozīnu pievienoja insulīnam, pēc 24 un 104 nedēļām par smagām hipoglikēmijas epizodēm ziņots attiecīgi 0,5 % un 1,0 % pacientu, kurus ārstēja ar 10 mg lielām 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 lielas dapagliflozīna devas un insulīnu, un 34,0 % un 41,6 % pacientu, kuri saņēma placebo un insulīnu.

Līdz 24 nedēļas ilgā pētījumā pēc lietošanas papildus metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem nav aprakstīti smagas hipoglikēmijas gadījumi. 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.

#### Šķidruma zudums

Par reakcijām, kas saistītas ar šķidruma deficītu (tostarp ziņojumi par dehidratāciju, hipovolēmiju vai hipotensiju), ziņots 1,1 % un 0,74 % 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).

#### Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas

Par vulvovaginītu, balanītu un līdzīgām dzimumorgānu infekcijām ziņots 5, 54 % 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 ir bijušas šādas infekcijas, bija lielāka infekcijas recidīva iespējamība.

#### Urīnceļu infekcijas

Par urīnceļu infekcijām, lietojot 10 mg dapagliflozīna, ziņots biežāk, nekā lietojot placebo (attiecīgi 4,3 %, salīdzinot ar 3,7 %; skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas, un pacienti reaģēja uz sākotnējo standartetarpijas kursu; šo infekciju dēļ ārstēšana ar dapagliflozīnu bija jāpārtrauc reti. Šīs infekcijas biežāk novēroja sievietēm, un pacientiem, kam anamnēzē bija šādas infekcijas, bija lielāka infekcijas recidīva iespējamība.

#### *Paaugstināts kreatinīna līmenis*

Ar paaugstinātu kreatinīna līmeni saistītās blakusparādības bija 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 eGFĀ  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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 eGFĀ bija  $\geq 30$  un  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (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  $\leq 0,5$  mg/d, salīdzinot ar sākumstāvokli. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, turpinot ārstēšanu, parasti bija īslaicīga vai izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

#### *Parathormons (PTH)*

Novēroja nelielu PTH līmeņa paaugstināšanos serumā, un tā bija izteiktāka pacientiem ar sākotnēji augstāku PTH koncentrāciju. Divu gadu ārstēšanās laikā pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem kaulu minerālu blīvuma rādītāji neliecināja par kaulu masas zudumu.

#### *Ļaundabīgi audzēji*

Klīnisko pētījumu laikā kopējā pacientu daļa, kuriem bijuši ļaundabīgi vai nekonkretizēti audzēji, bija līdzīga starp pacientiem, kas ārstēti ar dapagliflozīnu (1,5 %) un pacientiem, kas saņēma placebo/salīdzināšanai izmantoto līdzekli (1,5 %), un dzīvniekiem iegūtie dati neliecināja par kancerogenitāti vai mutagenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vērtējot gadījumus, kad audzēji radās dažādās orgānu sistēmās, ar dapagliflozīna lietošanu saistītais relatīvais risks dažiem audzējiem (urīnpūšļa, prostatas, krūts) bija virs 1 un citiem audzējiem (piemēram, asins un limfātiskās sistēmas, olnīcu, nieru) zem 1, nepalielinot kopējo ar dapagliflozīna lietošanu saistīto audzēju risku. Palielinātais/samazinātais risks nebija statistiski nozīmīgs nevienā no orgānu sistēmām. Ņemot vērā faktu, ka neklīniskajos pētījumos netika atklāti audzēji, kā arī īso laiku starp pirmo zāļu lietošanas reizi un audzēja diagnosticēšanu, cēlonisku sakarību uzskata par maz ticamu. Skaitliskā krūts, urīnpūšļa un prostatas audzēju atšķirība jāvērtē uzmanīgi, tāpēc tā tiks vēl pētīta pēcreģistrācijas perioda pētījumos.

#### *Īpašas pacientu grupas*

##### *Gados vecāki pacienti ( $\geq 65$ gadi)*

Pacientu grupā no 65 gadu vecuma blakusparādības, kas saistītas ar nieru darbības traucējumiem vai mazspēju, novēroja 7,7 % ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu un 3,8 % ar placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Biežākā ar nieru darbību saistītā blakusparādība bija paaugstināts kreatinīna līmenis serumā. Vairums šādu reakciju bija pārejošas un atgriezeniskas. Pacientu grupā no 65 gadu vecuma blakusparādības, kas saistītas ar šķidruma zudumu un visbiežāk izpaudās hipotensijas veidā, novēroja 1,7 % un 0,84 % attiecīgi ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu un ar placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *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 nacionālo ziņošanas sistēmu, kas norādīta V pielikumā.

## **4.9. Pārdozēšana**

Dapagliflozīns neizraisīja toksicitāti veselīgiem cilvēkiem, lietojot vienreizējas perorālas līdz 500 mg

lielas devas (50 reižu lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu). Šiem pacientiem bija nosakāms glikozes līmenis urīnā ar devu saistītu laika periodu (vismaz 5 dienas 500 mg devai), 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. 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 biomarkieru līmeņa pārmaiņas serumā.

Pārdozēšanas gadījumā jāsaik atbalstoša ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim. Dapagliflozīna izvadīšana ar hemodialīzes palīdzību nav pētīta.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: diabēta gadījumā lietotas zāles, citas asins glikozes līmeni pazeminošas zāles, izņemot insulīnus, ATĶ kods: A10BX09

#### Darbības mehānisms

Dapagliflozīns ir ļoti spēcīgs ( $K_i$ : 0,55 nM), selektīvs un atgriezenisks nātrija glikozes ko-transportvielas 2 (SGLT2) inhibitors.

SGLT2 ekspresija notiek selektīvi nierēs, ekspresija nav novērota vairāk nekā 70 citos audos, tostarp aknās, skeleta muskuļos, taukaudos, krūšu dziedzeros, urīnpūslī un galvas smadzenēs. SGLT2 ir galvenā transportviela, kas nodrošina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Neraugoties uz hiperglikēmiju 2. cukura tipa diabēta slimniekiem, filtrētās glikozes reabsorbcija turpinās. Dapagliflozīns uzlabo glikozes līmeni plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas, samazinot glikozes reabsorbciju nierēs, kā rezultātā notiek glikozes izvadīšana ar urīnu. Šo glikozes ekskreciju (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. Dapagliflozīns neietekmē normālu endogēnu glikozes veidošanos, reaģējot uz hipoglikēmiju. Dapagliflozīns darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. Edistride klīniskos pētījumos novēroja bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeļa (HOMA bēta šūnas) vērtējuma uzlabošanu.

Dapagliflozīna izraisīta glikozes izdalīšanās ar urīnu (glikurēze) ir saistīta ar kaloriju zudumu un ķermeņa masas samazināšanos. Glikozes un nātrija vienlaikus transporta nomākums dapagliflozīna ietekmē ir saistīts arī ar vieglu diurēzi un īslaicīgu nātrijurēzi.

Dapagliflozīns nenomāc citas glikozes transportvielas, kas ir nozīmīgas glikozes transportam perifēros audos, un tas ir > 1400 reižu selektīvāks pret SGLT2 nekā pret SGLT1, kas ir galvenā zarnās esošā transportviela, kas nodrošina glikozes absorbciju.

#### Farmakodinamiskā ietekme

Pēc dapagliflozīna lietošanas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. cukura tipa 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 diviem gadiem 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 samazināšanās serumā. Pēc 24 nedēļām urīnskābes koncentrācijas samazināšanās serumā bija robežās no -48,3 līdz -18,3 mikromoli/l (no -0,87 līdz -0,33 mg/dl).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Trīspadsmit dubultmaskētus, randomizētus, kontrolētus klīniskos pētījumus veica 6362 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lai novērtētu Edistrīde efektivitāti un drošumu; 4 273 pacientus šajos pētījumos ārstēja ar dapagliflozīnu. Divpadsmit pētījumos ārstēšanas perioda ilgums bija 24 nedēļas, astoņiem pētījumiem bija no 24 līdz 80 nedēļām ilgs ilgtermiņa pagarinājums (līdz kopējam pētījuma ilgumam 104 nedēļas), un viens pētījums bija 52 un 104 nedēļu ilgs ar 52 nedēļas ilgu pagarinājumu (pētījuma kopējais ilgums bija 208 nedēļas). Vidējais diabēta ilgums bija no 1,4 līdz 16,9 gadiem. Piecdesmit diviem procentiem (52 %) bija viegli nieru darbības traucējumi, un 11 % bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi. Piecdesmit viens procents (51 %) pacientu bija vīrieši, 84 % bija baltās rases pārstāvji, 9 % bija aziāti, 3 % bija melnādainie un 4 % bija citu rasu pārstāvji. Astoņdesmit procentiem (80 %) pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija  $\geq 27$ . Pacientiem ar nepietiekami kompensētu 2. tipa cukura diabētu un hipertensiju tika veikti arī divi 12 nedēļu, placebo kontrolēti pētījumi.

#### Glikēmijas kontrole

##### Monoterapija

Dubultmaskētu, placebo kontrolētu 24 nedēļas ilgu pētījumu (ar papildu pagarinājuma periodu) veica, lai novērtētu monoterapijas ar Edistrīde drošumu un efektivitāti pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu. Terapija ar dapagliflozīnu vienreiz dienā izraisīja statistiski nozīmīgu ( $p < 0,0001$ ) HbA1c samazinājumu, salīdzinot ar placebo (2. tabula).

Pagarinājuma periodā HbA1c samazinājums saglabājās līdz 102. nedēļai (-0,61 %, un -0,17 % pielāgotā vidējā pārmaiņa no sākotnējā rādītāja, lietojot attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo).

#### **2. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF<sup>a</sup>) placebo kontrolētā pētījumā, lietojot dapagliflozīnu monoterapijas veidā.**

	<b>Monoterapija</b>	
	<b>Dapagliflozīns 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
<b>Sākotnēji (vidēji)</b>	8,01	7,79
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Atšķirības no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
<b>Pacienti (%), kas sasniedz:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>		
Pielāgots atbilstoši	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>		
Sākotnēji (vidēji)	94,13	88,77
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-3,16 -0,97	-2,19
Atšķirības no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	(-2,20, 0,25)	

<sup>a</sup>LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta) <sup>b</sup>Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz dienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.

<sup>c</sup>Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

\* p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo.

§ Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu pārbaudes procedūru rezultātā sekundāriem vērtētiem raksturlielumiem.

### *Kombinēta terapija*

52 nedēļas ilgā ar aktīvu līdzekli kontrolētā līdzvērtīguma pētījumā (ar 52 un 104 nedēļu ilgiem pagarinājuma periodiem) Edistride vērtēja kā papildterapiju metformīnam, salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (glipizīdu), lietojot to papildus metformīnam pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli ( $HbA_{1c} > 6,5\%$  un  $\leq 10\%$ ). Rezultāti liecināja par līdzīgu vidējo  $HbA_{1c}$  samazinājumu no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai, salīdzinot ar glipizīdu, tādējādi apliecinot līdzvērtīgumu (3. tabula). 104. nedēļā pielāgotās vidējās  $HbA_{1c}$  pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, dapagliflozīna un glipizīda grupā bija attiecīgi  $-0,32\%$  un  $-0,14\%$ . 208. nedēļā pielāgotās vidējās  $HbA_{1c}$  pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, 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 gadījumu, salīdzinot ar glipizīdu ārstēto grupu (attiecīgi  $40,8\%$ ,  $47,0\%$  un  $50,0\%$  pacientu). Pacientu daļa, kas 104. 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<sup>a</sup>) ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā, kurā dapagliflozīns salīdzināts ar glipizīdu, pievienojot tos metformīnam**

<b>Raksturlielums</b>	<b>Dapagliflozīns + metformīns</b>	<b>Glipizīds + metformīns</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Sākotnēji (vidēji)	7,69	7,74
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Atšķirības, salīdzinot ar glipizīda +metformīna terapiju <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(95 % TI)	(-0,11, 0,11)	
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>		
Sākotnēji (vidēji)	88,44	87,60
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Atšķirības, salīdzinot ar glipizīda +metformīna terapiju <sup>c</sup>	-4,65 <sup>*</sup>	
(95 % TI)	(-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums.

<sup>b</sup>Randomizētie un ārstētie pacienti, kam veikts efektivitātes mērījums pētījuma sākumā un vismaz vienreiz vēlāk.

<sup>c</sup>Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

<sup>d</sup>Līdzvērtīgs glipizīdam + metformīnam.

\*p vērtība < 0,0001.

Dapagliflozīns kā papildterapija metformīnam, glimepirīdam, metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam, sitagliptīnam (ar vai bez metformīna) vai insulīnam izraisīja statistiski ticamu HbA1c vērtības samazinājumu pēc 24 nedēļām, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (p < 0,0001; 4., 5. un 6. tabula).

HbA1c samazinājums, ko novēroja 24. nedēļā, papildterapijas pētījumos (glimepirīds un insulīns) saglabājās līdz 48. nedēļai (lietojot glimepirīdu) un līdz 104. nedēļai (lietojot insulīnu). 48. nedēļā, lietojot papildus sitagliptīnam (ar vai bez metformīna), pielāgotās vidējās pārmaiņas no sākotnējā rādītāja attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo grupai bija -0,30 % un 0,38 %. Pētījumā par papildterapiju metformīnam HbA1c samazinājums saglabājās līdz 102. nedēļai (-0,78 % un 0,02 % pielāgotās vidējās pārmaiņas no sākotnējā rādītāja attiecīgi 10 mg un placebo grupai). 104. nedēļā, lietojot insulīnu (papildus lietojot vai nelietojojot perorālos glikozes līmeni pazeminošos līdzekļus), pielāgotais vidējais HbA1c 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.

**4. tabula. 24 nedēļu (LOCF<sup>a</sup>) placebo kontrolētu pētījumu rezultāti, lietojot dapagliflozīnu papildus metformīnam vai sitagliptīnam (ar vai bez metformīna)**

	Papildterapijas kombinācija			
	Metformīns <sup>1</sup>		DPP-4 inhibitors (sitagliptīns <sup>2</sup> ) ± metformīns <sup>1</sup>	
	Dapagliflozīns 10 mg	Placebo	Dapagliflozīns 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Sākotnēji (vidēji)	7,92	8,11	7,90	7,97
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
<b>Pacienti (%), kas sasniedz: HbA1c &lt; 7 %</b>				
Pielāgots atbilstoši sākotnējam rādītājam	40,6**	25,9		
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>				
Sākotnēji (vidēji)	86,28	87,74	91,02	89,23
Pārmaiņa no sākuma rādītāja <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

<sup>1</sup>Metformīns ≥ 1500 mg dienā; <sup>2</sup>sitagliptīns 100 mg dienā.

<sup>a</sup>LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).

<sup>b</sup>Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz dienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.

<sup>c</sup>Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

\* p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.

\*\* p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.

**5. tabula. 24 nedēļas ilgu ar placebo kontrolētu pētījumu rezultāti par dapagliflozīna lietošanu papildus sulfonilurīnvielas atvasinājumam (glimepirīdam) vai metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam.**

	<b>Papildterapijas kombinācija</b>			
	<b>Sulfonilurīnvielas atvasinājums (glimepirīds<sup>1</sup>)</b>		<b>Sulfonilurīnvielas atvasinājums + metformīns<sup>2</sup></b>	
	<b>Dapagliflozīns 10 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Dapagliflozīns 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)</b>				
Sākotnēji (vidēji)	8,07	8,15	8,08	8,24
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
	-0,68*		-0,69*	
			(-0,89, -0,49)	
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	(-0,86, -0,51)			
<b>Pacienti (%), kas sasniedz: HbA1c &lt; 7 % (LOCF<sup>d</sup>)</b>				
Pielāgots atbilstoši sākotnējam rādītājam	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Ķermeņa masa (kg) (LOCF<sup>d</sup>)</b>				
Sākotnēji (vidēji)	80,56	80,94	88,57	90,07
Pārmaiņa no sākuma rādītāja <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	-1,54*		-2,07*	
	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup> Glimepirīds 4 mg dienā; <sup>2</sup> metformīns (tūlītējas vai ilgstošas iedarbības forma)  $\geq$  1500 mg dienā kopā ar maksimālo panesamo sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, kam jāatbilst vismaz pusei minimālās devas vismaz astoņas nedēļas pirms pacienta iekļaušanas.

<sup>a</sup> Randomizētie un ārstētie pacienti, kam noteikts sākuma rādītājs un vismaz viens vēlāk noteikts rādītājs.

<sup>b</sup> 1. un 2. slejā HbA1c analizēts, izmantojot LOCF (skatīt d zemteksta piezīmi); 3. un 4. slejā HbA1c analizēts, izmantojot LRM (skatīt e zemteksta piezīmi).

<sup>c</sup> Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.

<sup>d</sup> LOCF – pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).

<sup>e</sup> LRM – Longitudināla atkārtotu mērījumu rezultātu analīze.

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



**6. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF<sup>a</sup>) placebo kontrolētā pētījumā, lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu (atsevišķi vai kopā ar perorāliem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem)**

	<b>10 mg dapagliflozīna + insulīns ± perorālie glikozes līmeni pazeminošie līdzekļi<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulīns ± perorālie glikozes līmeni pazeminošie līdzekļi<sup>2</sup></b>
<b>N</b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Sākotnēji (vidēji)	8,58	8,46
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	(-0,74, -0,45)	
<b>Kermeņa masa (kg)</b>		
Sākotnēji (vidēji)	94,63	94,21
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	(-2,19, -1,18)	
<b>Vidējā insulīna dienas deva (SV)<sup>1</sup></b>		
Sākotnēji (vidēji)	77,96	73,96
Pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Atšķirība no placebo <sup>c</sup> (95 % TI)	(-8,84, -3,63)	
Pacienti, kam vidējā insulīna dienas deva samazināta par vismaz 10 % (%)	19,7 <sup>**</sup>	11,0

<sup>a</sup>LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms pirmās insulīna devas palielināšanas, ja tā nepieciešama, vai šajā dienā).

<sup>b</sup>Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz dienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.

<sup>c</sup>Mazākā vidējā kvadrāta vērtība pielāgota sākotnējai vērtībai un tiek lietots perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.

\* p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.

\*\* p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.

<sup>1</sup>Insulīna (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.

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

#### *Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā*

Ārstēšana ar 10 mg dapagliflozīna monoterapijas veidā vai lietojot to papildus metformīnam, gļimepirīdam, metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam, sitagliptīnam (ar vai bez metformīna) vai insulīnam, izraisīja statistiski ticamu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā samazinājumu (no -1, 90 līdz -1,20 mmol/l [no -34,2 līdz -21,7 mg/dl]), salīdzinot ar placebo (no -0,33 līdz 0,21 mmol/l [no -6,0 līdz 3,8 mg/dl]). Šo ietekmi novēroja ārstēšanas 1. nedēļā, un tā saglabājās pētījumos, kas bija pagarināti līdz 104 nedēļām.

#### *Glikozes līmenis pēc ēšanas*

Ārstēšana ar 10 mg dapagliflozīna papildus gļimepirīdam izraisīja statistiski ticamu glikozes

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

#### *Ķermeņa masa*

Lietojot 10 mg dapagliflozīna papildus metformīnam, glimepirīdam, metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam, sitagliptīnam (ar vai bez metformīna) vai insulīnam, pēc 24 nedēļām statistiski ticami samazinājās ķermeņa masa ( $p < 0,0001$ , 4. un 5. tabula). Šī iedarbība saglabājās arī ilgtermiņa pētījumos. Pēc 48 nedēļām atšķirība, salīdzinot ar dapagliflozīnu papildus sitagliptīnam (ar vai bez metformīna) un placebo lietošanu, bija -2,22 kg. Pēc 102 nedēļām atšķirība, salīdzinot dapagliflozīna lietošanu papildus metformīnam un placebo lietošanu vai salīdzinot lietošanu papildus insulīnam un placebo lietošanu, bija attiecīgi -2,14 un -2,88 kg.

Ar aktīvo vielu kontrolētā līdzvērtības pētījumā, lietojot papildus metformīnam, dapagliflozīns, salīdzinot ar glipizīdu, izraisīja statistiski ticamu ķermeņa masas samazināšanos (-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, atbilstoši).

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

#### *Asinsspiediens*

Iepriekš plānotajā apkopotajā analīzē par 13 placebo kontrolētiem pētījumiem konstatēts, ka, veicot ārstēšanu ar 10 mg dapagliflozīna, sistoliskais asinsspiediens, salīdzinot ar pētījuma sākumu, samazinājās 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 grupās 24. nedēļā. Līdzīgu pazemināšanos novēroja līdz pat 104 nedēļām.

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.

#### *Kardiovaskulārais drošums*

Klīniskajā programmā veica kardiovaskulāro traucējumu meta-analīzi. Klīniskajā programmā 34,4 % pacientu pētījuma sākumā anamnēzē bija kardiovaskulāra slimība (izņemot hipertensiju) un 67,9 % bija hipertensija. Kardiovaskulārās epizodes vērtēja neatkarīga vērtēšanas komiteja. Primārais galauztādījums bija laiks līdz pirmajam notikumam kādam no šiem iznākumiem: kardiovaskulāra nāve, insults, miokarda infarkts (MI) vai hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ. Primāro epizožu sastopamības biežums bija 1,62 % uz pacientgadu ar dapagliflozīnu ārstētiem pacientiem un 2,06 % uz pacientgadu ar salīdzinošu līdzekli ārstētiem pacientiem. Riska attiecība dapagliflozīnam, salīdzinot ar salīdzināšanai izmantoto līdzekli, bija 0,79 (95 % ticamības intervāls [TI]: 0,58, 1,07), kas norāda, ka šajā analīzē Edistrīde nav saistīts ar kardiovaskulāro riska palielināšanos pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Kardiovaskulāra nāve, MI un insults tika novēroti ar riska koeficientu 0,77 (95 % 0,54; 1,1).

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

*Vidēji smagi nieru darbības traucējumi ( $aGF\bar{A} \geq 30$  līdz  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Dapagliflozīna efektivitāti novērtēja arī atsevišķi, īpaši šim nolūkam paredzētā pētījumā diabēta slimniekiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (252 pacienti ar vidējo  $aGF\bar{A}$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pēc 24 nedēļām vidējās HbA1c pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli bija -0,44 % un -0,33 %, attiecīgi lietojot 10 mg dapagliflozīna un placebo.

### Pacienti ar sākotnējo HbA1c $\geq 9$ %

Iepriekš noteiktā analīzē pacientiem ar sākotnējo HbA1c  $\geq 9$  % ārstēšana ar 10 mg dapagliflozīna izraisīja statistiski ticamu HbA1c samazināšanos 24. nedēļā, lietojot monoterapijas veidā (pielāgotā vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju: -2,04 % un 0,19 %, lietojot attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo) un kā papildlīdzeklis metformīnam (pielāgotā vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju: 1,32 % un -0,53 %, lietojot attiecīgi dapagliflozīnu un placebo).

### Pediātriskā populācija

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

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Dapagliflozīns pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri un labi. Maksimālo dapagliflozīna koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) parasti sasniedza 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Dapagliflozīna ģeometriski vidējās  $C_{max}$  un  $AUC_{\tau}$  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 %. Lietošana kopā ar treknu maltīti samazināja dapagliflozīna  $C_{max}$  pat par 50 % un paildināja  $T_{max}$  par aptuveni 1 stundu, bet neizraisīja AUC pārmaiņas, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Šīs pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Tādējādi Edistride var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

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

### 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 sistēmiskais intravenozi ievadīta dapagliflozīna sistēmiskais klīrenss bija 207 ml/min. Dapagliflozīns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ekskrecijas veidā ar urīnu, mazāk nekā 2 % nemainīta dapagliflozīna veidā. Pēc 50 mg [<sup>14</sup>C]-dapagliflozīna devas lietošanas 96 % tika izvadīti no organisma 75 % urīnā un 21 % izkārnījumos. Izkārnījumos 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 koncentrācijā (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 klirensa) dapagliflozīna 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 veselīgiem 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 veselīgiem kontroles grupas dalībniekiem.

##### Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ 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.

##### Pediātriskā populācija

Farmakokinētika pediātriskā populācijā nav pētīta.

##### 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.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ne-klīniskajos 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 ilgos kancerogenitātes pētījumos, neizraisīja audzēju veidošanos ne pelēm, ne žurkām

##### Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Dapagliflozīna tieša lietošana no mātes atšķirti žurku mazuļiem un netieša iedarbība vēlīnā grūsnības laikā (laika periodā, 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 blādiņu un kanāliņu paplašināšanos ziņoja visām devu grupām; iedarbība mazuļiem pie mazākās pārbaudītās devas bija  $\geq 15$  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 blādiņu 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 mātīšu pieaugušiem pēcnācējiem novēroja palielinātu nieru blādiņu 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  $\geq 15$  mg/kg dienā lielas devas (saistībā ar iedarbību uz mazuļiem, kas ir  $\geq 29$  reizes lielāka nekā rādītāji cilvēkiem, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu). Toksisku ietekmi uz mātīti 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 (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 mātīti, 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.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (E460i)

Bezūdens laktoze

Krospovidons (E1202)

Silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E470b)

#### Apvalks

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Talks (E553b)

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**

Al/Al blisters.

Iepakojumā pa 14, 28 un 98 apvalkotām tabletēm neperforētos kalendāra blisteros.

Iepakojumā pa 30x1 un 90x1 apvalkotām tabletēm perforētos dozējumu vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Zviedrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Edistrīde 5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/001 14 apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/002 28 apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/003 98 apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/004 30 x 1 (dozējumu vienību blisters) apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/005 90 x 1 (dozējumu vienību blisters) apvalkotās tabletes

### Edistrīde 10 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/006 14 apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/007 28 apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/008 98 apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (dozējumu vienību blisters) apvalkotās tabletes

EU/1/15/1052/010 90 x 1 (dozējumu vienību blisters) apvalkotās tabletes

## **9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2015. gada 9.novembris.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Vācija

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

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itālija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē 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**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KASTĪTE, 5 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Edistrīde 5 mg apvalkotās tabletes  
dapagliflozin

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

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30x1 apvalkotās tabletes  
90x1 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE 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**

Derīgs līdz

**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/1/15/1052/001 14 apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/002 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/12/795/003 98 apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

edistrīde 5 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**

**KASTĪTE, 10 mg**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Edistride 10 mg apvalkotās tabletes  
dapagliflozin

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

Katra tablete satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 10 mg dapagliflozīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30x1 apvalkotās tabletes  
90x1 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS METODE 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**

Derīgs līdz

**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/1/15/1052/006 14 apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/007 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/008 98 apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (dozējamo vienību blisters) apvalkotās tabletes  
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (dozējamo vienību blisters) apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

edistrīde 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 5 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Edistride 5 mg tabletes  
dapagliflozin

**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  
PERFORĒTI DOZĒJUMU VIENĪBU BLISTERI 10 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Edistride 10 mg tabletes  
dapagliflozin

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
NEPERFORĒTI KALENDĀRA BLISTERI 5 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Edistrīde 5 mg tabletes  
dapagliflozin

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piekdiena Sestdiena Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
NEPERFORĒTI KALENĀRA BLISTERI 10 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Edistrīde 10 mg tabletes  
dapagliflozin

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piekdiena Sestdiena Svētdiena

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Edistride 5 mg apvalkotās tabletes Edistride 10 mg apvalkotās tabletes dapagliflozin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**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 šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### 1. Kas ir Edistride un kādam nolūkam tās lieto

Edistride satur aktīvo vielu dapagliflozīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par „perorāliem pretdiabēta līdzekļiem”.

- Tās ir iekšķīgi lietojamas zāles diabēta ārstēšanai.
- Tās darbojas, samazinot cukura (glikozes) daudzumu asinīs. Edistride darbojas, izvadot lieko cukuru no organisma ar urīnu.

Edistride lieto „par 2. tipa cukura diabētu” saukta diabēta gadījumā pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma). „2. tipa cukura diabēts” ir diabēta veids, kas parasti sākas lielākā vecumā. Cukura diabēta gadījumā aizkuņģa dziedzeris vairs nespēj ražot pietiekami daudz insulīna vai arī organisms nespēj izmantot pienācīgi izveidojušos insulīnu. Tā rezultātā rodas augsts cukura līmenis asinīs.

Edistride darbojas, izvadot lieko cukuru no organisma kopā ar urīnu.

- Edistride lieto, ja diabētu nav iespējams kontrolēt ar citiem diabēta ārstēšanas līdzekļiem, diētu un fiziskām aktivitātēm.
- Jūsu ārsts var lūgt Jums lietot Edistride vienu pašu, ja nepanesat metformīnu, vai kopā ar citām pretdiabēta zālēm diabēta ārstēšanai. Tās var būt vēl kādas iekšķīgi lietotas zāles un/vai injekcijas veidā ievadīts insulīns.

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

### 2. Kas Jums jāzina pirms Edistride lietošanas

**Nelietojiet Edistride šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret dapagliflozīnu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Edistrīde lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts – šā tipa diabēts parasti sākas jaunībā un organisms vairs nesintezē insulīnu;
- 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 – 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 nieru darbības traucējumi – Jūsu ārsts var lūgt Jums lietot citas zāles;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi – ārsts Jums zāļu lietošanu var sākt ar mazāku devu;
- ja Jums iepriekš ir bijusi nopietna sirds slimība vai Jums ir bijis insults;
- ja Jūs lietojiet zāles, kas pazemina Jūsu asinsspiedienu (antihipertensīvie līdzekļi) un Jums ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Vairāk informācijas sniegts tālāk apakšpunktā **“Citas zāles un Edistrīde”**;
- 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 „Iespējamās blakusparādības” sākumā. Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, pirms sākat Edistrīde lietošanu;
- ja Jums ir vai rodas slikta dūša, vemšana vai drudzis vai ja nespējat ēst vai dzert. Šie traucējumi var izraisīt dehidratāciju. Ārsts Jums var lūgt pārtraukt Edistrīde lietošanu, kamēr neesat atveseļojies, lai novērstu dehidratāciju;
- ja Jums bieži rodas urīnceļu infekcijas;
- ja esat 75 gadus vecs vai vecāks. Jūs nedrīkstat sākt lietot Edistrīde;
- ja lietojat citas zāles diabēta kontrolēšanai, kuras satur "pioglitazonu", Jūs nedrīkstat sākt lietot Edistrīde;
- ja Jums asins analīzēs ir paaugstināts sarkano asins šūnu daudzums.

Līdzīgi kā visiem pacientiem ar cukura diabētu ir svarīgi pārbaudīt Jūsu pēdas regulāri un ņemt vērā visus veselības aprūpes speciālista padomus par pēdu kopšanu.

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

## **Nieru darbība**

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un to lietošanas laikā Jums jāpārbauda nieres.

## **Glikoze urīnā**

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

## **Bērni un pusaudži**

Edistrīde nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas nav pētīts šiem pacientiem.

## **Citas zāles un Edistrīde**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam:

- ja lietojat zāles, ko izmanto, lai izvadītu no organisma ūdeni (diurētisku līdzekli). Jūsu ārsts var lūgt Jums pārtraukt Edistrīde lietošanu. Iespējamās pazīmes, kas liecina par pārmērīgu šķidruma zudumu no organisma, ir minētas 4. punkta „Iespējamās blakusparādības” sākumā;

- ja lietojat citas zāles, kas samazina cukura daudzumu asinīs, piemēram, insulīnu vai „sulfonilurīnvielas” atvasinājumu. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt šo citu zāļu devu, lai novērstu Jums cukura līmeņa pazemināšanos asinīs (hipoglikēmiju).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jums iestājusies grūtniecība 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, ārstēšana ar Edistrīde ir jāpārtrauc, jo tā nav ieteicama grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī. 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. Nelietojiet Edistrīde, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles cilvēkam izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Edistrīde neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja šīs zāles lieto vienlaikus ar citām zālēm, kuras dēvē par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, glikozes līmenis asinīs var pārmērīgi pazemināties (rasties hipoglikēmija), kas var izraisīt tādus simptomus kā trīcī, svīšanu un redzes pārmaiņas, ietekmējot Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus, ja Edistrīde lietošanas laikā jūtat reiboni.

### **Edistrīde satur laktozi**

Edistrīde satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Edistrīde**

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

### **Cik daudz zāļu jālieto**

- Ieteicamā deva ir viena 10 mg tablete katru dienu.
- Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts Jums zāļu lietošanu var sākt ar 5 mg devu.
- Ārsts parakstīs Jums piemērotāko stiprumu.

### **Šo zāļu lietošana**

- Norijiet tableti nesasmalcinātā veidā, uzdzerot pus glāzi ūdens.
- Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Jūs varat lietot tableti jebkurā dienas laikā. Tomēr centieties to lietot vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas Jums palīdzēs atcerēties, ka tā ir jālieto.

Ārsts Jums var parakstīt Edistrīde kopā ar citām zālēm, lai samazinātu cukura daudzumu Jūsu asinīs. Tās var būt iekšķīgi lietojamas zāles vai injekcijas veidā ievadīts insulīns. 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 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 Edistrīde lietošanas laikā.

### **Ja esat lietojis Edistrīde vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Edistrīde tabletes vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Edistrīde**

Rīcība gadījumā, ja esat aizmirsis lietot tableti, ir atkarīga no laika līdz nākamās devas lietošanai.

- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir palikušas 12 vai vairāk stundas, lietojiet Edistrīde devu, tiklīdz par to atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu Edistrīde devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Edistrīde**

Nepārtrauciet Edistrīde 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.

### **Ja pamanāt kādu no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, pārtrauciet Edistrīde lietošanu un pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu:**

- pārāk liels šķidruma zudums no organisma (dehidratācija), ko novēro retāk. Šādas pazīmes liecina par dehidratāciju:
  - ļoti sausa vai lipīga mute, ļoti stipras slāpes;
  - izteikta miegainība vai nogurums;
  - izdalās maz urīna vai tas neizdalās nemaz;
  - ātra sirdsdarbība.

- Urīnceļu infekcija, ko novēro bieži.

Šādas pazīmes liecina par smagu urīnceļu infekciju:

- drudzis un/vai drebuļi;
- dedzinoša sajūta urinācijas laikā;
- sāpes mugurā vai sānos.

Ja konstatējat asinis urīnā, kas ir sastopami retāk, nekavējoties informējiet savu ārstu.

### **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 urīnā vai sviedru smakas pārmaiņas.

Šīs parādības ir iespējamās neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai



pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Edistrīde.

### **Ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu**

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Zemu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmija) – lietojot šīs zāles kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu.

Šādas pazīmes liecina par zemu cukura līmeni asinīs:

- 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.

### **Citas Edistrīde blakusparādības**

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- dzimumlocekļa vai maksts dzimumorgānu sēnīšu infekcija (piena sēnīte) (iespējamās pazīmes ir kairinājums, nieze, neparasti izdalījumi vai aromāts);
- sāpes mugurā;
- lielāks izdalītā urīna daudzums nekā parasti vai biežāka urinācija;
- holesterīna vai tauku līmeņa pārmaiņas asinīs (konstatējamās analīzēs);
- eritrocītu pārmaiņas asinīs (konstatējamās analīzēs);
- reibonis.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- slāpes;
- aizcietējums;
- pamošanās naktī, lai urinētu;
- mutes sausums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- laboratorisko asins analīžu pārmaiņas (piemēram, kreatinīns vai urīnviela);
- nieru darbības pavājināšanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām izmantojot tieši nacionālo ziņošanas sistēmu, kas norādīta V pielikumā.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Edistrīde**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera pēc „EXP” vai kastītes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- 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 Edistride satur**

- Aktīvā viela ir dapagliflozīns.

Katra Edistride 5 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna.

Katra Edistride 10 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 10 mg dapagliflozīna.

- Citas sastāvdaļas ir:

– tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze (E460i), bezūdens laktoze (skatīt 2. apakšpunktu „Edistride satur laktozi”), krospovidons (E1202), silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b);

– apvalks: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

**Edistride ārējais izskats un iepakojums**

- Edistride 5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas un apaļas ar diametru 0,7 cm. Tām ir iegravējums

„5” vienā pusē un „1427” otrā pusē.

- Edistride 10 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas un rombveida formas, apmēram 1,1 x 0,8 cm pa diagonāli. Tām ir iegravējums „10” vienā pusē un „1428” otrā pusē.

Edistride 5 mg tabletes un Edistride 10 mg tabletes ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm neperforētos kalendāra blisteros un pa 30x1 vai 90x1 apvalkotām tabletēm 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 GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Vācija

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

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itālija

Lai iegūtu papildus 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 41 03 7080

**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**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 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) Ltd

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 9801 1

**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**

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>.

#### **IV pielikums**

#### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitorus lieto vienlaikus ar diētu un fiziskām aktivitātēm pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nu vienus pašus, vai kopā ar citiem pret diabēta līdzekļiem.

2016. gada martā kanagliflozīna reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) informēja Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) par aptuveni divkārtīgu apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu skaitu pieaugumu ar kanagliflozīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo RAĪ sponsorētā un notiekošā kardiovaskulāro (*CV*) notikumu pētījumā *CANVAS*. Turklāt, notiekoša nieru pētījuma *CANVAS-R* analīze salīdzinājumā ar pētījumam *CANVAS* līdzīgu populāciju uzrādīja nevienlīdzīgu amputācijas gadījumu skaitu.

Turklāt atbilstīgi *EMA* saņemtajai informācijai pētījumu *CANVAS* un *CANVAS-R* Neatkarīgā datu uzraudzības komiteja (*Independent Data Monitoring Committee — IDMC*), kura var piekļūt visiem atslepenotajiem kardiovaskulāro notikumu rezultātiem un drošības datiem, ieteica turpināt pētījumu, veikt pasākumus šī potenciālā riska mazināšanai un atbilstīgi informēt dalībniekus par risku.

2016. gada 15. aprīlī Eiropas Komisija ierosināja procedūru atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam; Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) pieprasīja novērtēt ietekmi uz kanagliflozīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, novērtēt, vai šī situācija ir raksturojama kā šo zāļu grupas problēma, un līdz 2017. gada 31. martam sniegt ieteikumus par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāatliek vai jāatsauc un vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

2016. gada 2. maijā tika izlaista informācija tieši veselības aprūpes speciālistiem (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*) par to, ka klīniskajā pētījumā ar kanagliflozīnu tika novērots divreiz lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits; turklāt tika izcelta nepieciešamība informēt pacientus par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Šajā informācijā veselības aprūpes speciālistiem tika arī norādīts apsvērt terapijas pārtraukšanu pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju.

Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka nevar izslēgt iespēju, ka šī iedarbība raksturīga visai zāļu grupai, jo visiem *SGLT2* inhibitoriem ir viens darbības mehānisms, nav zināms potenciālais mehānisms, kas rada paaugstinātu amputācijas risku, un šobrīd nav iespējams noteikt tikai kanagliflozīnu saturošām zālēm raksturīgu pamatcēloni. Rezultātā 2016. gada 6. jūlijā EK pieprasīja pagarināt pašreizējo procedūru, lai iekļautu visas *SGLT2* inhibitoru grupas reģistrētās zāles.

## Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Apsverot visus pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka pieaugošā statistika par amputācijas gadījumiem pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* apstiprina paaugstināto amputācijas risku kanagliflozīnam; maz ticams, ka atšķirības starp amputācijas risku kanagliflozīnam salīdzinājumā ar placebo ir nejauša sakritība. *PRAC* arī uzskatīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.

*PRAC* arī uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un nevis citām tās pašas grupas zālēm. Šīs grupas zālēm ir viens darbības mehānisms, un nav noteikts

mehānisms, kas būtu raksturīgs tieši kanagliflozīnam. Tāpēc joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir riska grupā.

*PRAC* norādīja, ka paaugstinātais amputācijas risks līdz šim ir novērots tikai kanagliflozīnam, bet viens liels kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījums (*DECLARE*) joprojām notiek dapagliflozīnam, un amputācijas gadījumi netika sistemātiski noteikti pabeigtajā lielajā kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumā, kas veikts empagliflozīnam (*EMPA-REG*). Tādējādi šobrīd nav iespējams noteikt, vai paaugstinātais amputācijas risks ir raksturīgs visai šai zāļu grupai.

Tāpēc, apsverot visus iesniegtos datus atbilstīgi iepriekš norādītajam, *PRAC* secināja, ka iepriekš minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, bet uzskatīja, ka ir pamatotas izmaiņas zāļu aprakstā visiem apstiprinātajiem SGLT2 inhibitoriem, pievienojot informāciju par apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku, kā arī riska pārvaldības plānā ir jāatspoguļo papildu farmakovigilances darbības. Pētījumus *CANVAS* un *CANVAS-R* un pētījumus *CREDENCE* un *DECLARE* plānots pabeigt attiecīgi 2017. gadā un 2020. gadā. Šo pētījumu gala analīze pēc atslēpošanas nodrošinās turpmāku informāciju par SGLT2 inhibitoru ieguvumu/risku, it īpaši apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku.

### ***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru A pielikumā minētajām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu kopumu attiecībā uz apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku pacientiem, kuriem ārstēts 2. tipa cukura diabēts ar nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitoriem;
- *PRAC* uzskatīja, ka pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* iegūtie dati par amputāciju apstiprina, ka terapija ar kanagliflozīnu var radīt paaugstinātu apakšējo ekstremitāšu, it īpaši kājas pirksta, amputācijas risku;
- tāpat *PRAC* uzskatīja, ka joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir pakļauti šim riskam;
- *PRAC* uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un neattiektos uz citām tās pašas grupas zālēm;
- *PRAC* norādīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka risks var būt saistīts ar iespējamo šīs grupas zāļu iedarbību;
- tā kā nav nosakāmi specifiski riska faktori, izņemot vispārīgus amputācijas riska faktorus, kas ir iespējami attiecināmi uz konkrētajiem gadījumiem, *PRAC* ieteica informēt pacientus regulāri veikt profilaktisku pēdu kopšanu un uzturēt atbilstošu hidratāciju kā galveno nosacījumu amputācijas novēršanai;
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka visām A pielikumā minētajām zālēm zāļu aprakstā ir jāiekļauj apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks, kā arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem

un pacientiem par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Kanagliflozīna brīdinājumā ir ietverta arī informācija, ka pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju, var sniegt ieteikumu apsvērt terapijas pārtraukšanu. Kanagliflozīna zāļu aprakstā kā blakusparādība tika iekļauta apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācija.

- *PRAC* arī uzskatīja, ka papildinformācija par amputācijas gadījumiem ir jāapkopo, izmantojot atbilstošas datu reģistrācijas veidlapas klīniskajiem pētījumiem, apsekošanas anketas par pēcreģistrācijas gadījumiem, bieži lietoto *MedDRA* vēlamo terminu sarakstus pazīmēm, kas liecina par vēlāk nepieciešamu amputāciju, kā arī atbilstošas lielu pētījumu, tostarp kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumu, metanalīzes. Visi riska pārvaldības plāni ir atbilstīgi jāatjauno, veicot atbilstošas izmaiņas, kas jāiesniedz ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc Eiropas Komisijas lēmuma;

tādēļ *PRAC* secināja, ka A pielikumā minēto *SGLT2* inhibitoru saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja tiek veikti apstiprinātie grozījumi zāļu aprakstā un papildu farmakovigilances darbības tiek atspoguļotas riska pārvaldības plānā.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām iepriekš minētajām, A pielikumā iekļautajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

### ***CHMP* atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### ***Vispārējais secinājums***

Rezultātā *CHMP* uzskata, ka *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja zāļu aprakstā veic iepriekš minētās izmaiņas.

Tādēļ *CHMP* iesaka veikt izmaiņas zāļu *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* reģistrācijas apliecības noteikumos.



## **IV pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitorus lieto vienlaikus ar diētu un fiziskām aktivitātēm pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nu vienus pašus, vai kopā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem.

2016. gada martā kanagliflozīna reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) informēja Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) par aptuveni divkārtīgu apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu skaitu pieaugumu ar kanagliflozīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo RAĪ sponsorētā un notiekošā kardiovaskulāro (CV) notikumu pētījumā *CANVAS*. Turklāt, notiekoša nieru pētījuma *CANVAS-R* analīze salīdzinājumā ar pētījumam *CANVAS* līdzīgu populāciju uzrādīja nevienlīdzīgu amputācijas gadījumu skaitu.

Turklāt atbilstīgi *EMA* saņemtajai informācijai pētījumu *CANVAS* un *CANVAS-R* Neatkarīgā datu uzraudzības komiteja (*Independent Data Monitoring Committee — IDMC*), kura var piekļūt visiem atlepotajiem kardiovaskulāro notikumu rezultātiem un drošības datiem, ieteica turpināt pētījumu, veikt pasākumus šī potenciālā riska mazināšanai un atbilstīgi informēt dalībniekus par risku.

2016. gada 15. aprīlī Eiropas Komisija ierosināja procedūru atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam; Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) pieprasīja novērtēt ietekmi uz kanagliflozīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, novērtēt, vai šī situācija ir raksturojama kā šo zāļu grupas problēma, un līdz 2017. gada 31. martam sniegt ieteikumus par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jāaglabā, jāmaina, jāatliek vai jāatsauc un vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

2016. gada 2. maijā tika izlaista informācija tieši veselības aprūpes speciālistiem (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*) par to, ka klīniskajā pētījumā ar kanagliflozīnu tika novēroti divreiz lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits; turklāt tika izcelta nepieciešamība informēt pacientus par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Šajā informācijā veselības aprūpes speciālistiem tika arī norādīts apsvērt terapijas pārtraukšanu pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju.

Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka nevar izslēgt iespēju, ka šī iedarbība raksturīga visai zāļu grupai, jo visiem *SGLT2* inhibitoriem ir viens darbības mehānisms, nav zināms potenciālais mehānisms, kas rada paaugstinātu amputācijas risku, un šobrīd nav iespējams noteikt tikai kanagliflozīnu saturošām zālēm raksturīgu pamatcēloni. Rezultātā 2016. gada 6. jūlijā EK pieprasīja pagarināt pašreizējo procedūru, lai iekļautu visas *SGLT2* inhibitoru grupas reģistrētās zāles.

## Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Apsverot visus pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka pieaugošā statistika par amputācijas gadījumiem pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* apstiprina paaugstināto amputācijas risku kanagliflozīnam; maz ticams, ka atšķirības starp amputācijas risku kanagliflozīnam salīdzinājumā ar placebo ir nejauša sakritība. *PRAC* arī uzskatīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.

*PRAC* arī uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un nevis

citām tās pašas grupas zālēm. Šīs grupas zālēm ir viens darbības mehānisms, un nav noteikts mehānisms, kas būtu raksturīgs tieši kanagliflozīnam. Tāpēc joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir riska grupā.

*PRAC* norādīja, ka paaugstinātais amputācijas risks līdz šim ir novērots tikai kanagliflozīnam, bet viens liels kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījums (*DECLARE*) joprojām notiek dapagliflozīnam, un amputācijas gadījumi netika sistemātiski noteikti pabeigtajā lielajā kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumā, kas veikts empagliflozīnam (*EMPA-REG*). Tādējādi šobrīd nav iespējams noteikt, vai paaugstinātais amputācijas risks ir raksturīgs visai šai zāļu grupai.

Tāpēc, apsverot visus iesniegtos datus atbilstīgi iepriekš norādītajam, *PRAC* secināja, ka iepriekš minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, bet uzskatīja, ka ir pamatotas izmaiņas zāļu aprakstā visiem apstiprinātajiem SGLT2 inhibitoriem, pievienojot informāciju par apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku, kā arī riska pārvaldības plānā ir jāatspoguļo papildu farmakovigilances darbības. Pētījumus *CANVAS* un *CANVAS-R* un pētījumus *CREDESCENCE* un *DECLARE* plānots pabeigt attiecīgi 2017. gadā un 2020. gadā. Šo pētījumu gala analīze pēc atslepošanas nodrošinās turpmāku informāciju par SGLT2 inhibitoru ieguvumu/risku, it īpaši apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku.

### ***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru A pielikumā minētajām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu kopumu attiecībā uz apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku pacientiem, kuriem ārstēts 2. tipa cukura diabēts ar nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitoriem;
- *PRAC* uzskatīja, ka pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* iegūtie dati par amputāciju apstiprina, ka terapija ar kanagliflozīnu var radīt paaugstinātu apakšējo ekstremitāšu, it īpaši kājas pirksta, amputācijas risku;
- tāpat *PRAC* uzskatīja, ka joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir pakļauti šim riskam;
- *PRAC* uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un neattiektos uz citām tās pašas grupas zālēm;
- *PRAC* norādīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka risks var būt saistīts ar iespējamo šīs grupas zāļu iedarbību;
- tā kā nav nosakāmi specifiski riska faktori, izņemot vispārīgus amputācijas riska faktorus, kas ir iespējami attiecināmi uz konkrētajiem gadījumiem, *PRAC* ieteica informēt pacientus regulāri veikt profilaktisku pēdu kopšanu un uzturēt atbilstošu hidratāciju kā galveno nosacījumu amputācijas novēršanai;

- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka visām A pielikumā minētajām zālēm zāļu aprakstā ir jāiekļauj apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks, kā arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Kanagliflozīna brīdinājumā ir ietverta arī informācija, ka pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju, var sniegt ieteikumu apsvērt terapijas pārtraukšanu. Kanagliflozīna zāļu aprakstā kā blakusparādība tika iekļauta apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācija.
- *PRAC* arī uzskatīja, ka papildinformācija par amputācijas gadījumiem ir jāapkopo, izmantojot atbilstošas datu reģistrācijas veidlapas klīniskajiem pētījumiem, apsekošanas anketas par pēcreģistrācijas gadījumiem, bieži lietoto *MedDRA* vēlamo terminu sarakstus pazīmēm, kas liecina par vēlāk nepieciešamu amputāciju, kā arī atbilstošas lielu pētījumu, tostarp kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumu, metanalīzes. Visi riska pārvaldības plāni ir atbilstīgi jāatjauno, veicot atbilstošas izmaiņas, kas jāiesniedz ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc Eiropas Komisijas lēmuma;

tādēļ *PRAC* secināja, ka A pielikumā minēto *SGLT2* inhibitoru saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja tiek veikti apstiprinātie grozījumi zāļu aprakstā un papildu farmakovigilances darbības tiek atspoguļotas riska pārvaldības plānā.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām iepriekš minētajām, A pielikumā iekļautajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

### ***CHMP* atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### ***Vispārējais secinājums***

Rezultātā *CHMP* uzskata, ka *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja zāļu aprakstā veic iepriekš minētās izmaiņas.

Tādēļ *CHMP* iesaka veikt izmaiņas zāļu *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* reģistrācijas apliecības noteikumos.