

**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

Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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

### Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

### Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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

### Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xigduo kā papildlīdzeklis diētai un fiziskai slodzei ir indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai:

- pacientiem, kuru glikēmija netiek pietiekami kontrolēta tikai ar maksimālo panesamo metformīna devu;
- kombinācijā ar citiem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, arī insulīnu, pacientiem, kuru glikēmija netiek pietiekami kontrolēta ar metformīnu un šiem hipoglikemizējošiem līdzekļiem (pieejamos datus par dažādām kombinācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā);
- pacientiem, kuri jau lieto dapagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu formā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFĀ  $\geq$  90 ml/min)*

Pacientiem, kuru glikēmija netiek pietiekami kontrolēta ar metformīna monoterapiju vai metformīna un citu hipoglikemizējošu līdzekļu, tai skaitā insulīna, kombināciju

Ieteicamā deva ir pa vienai tabletei divas reizes dienā. Vienā tabletē ir fiksēta dapagliflozīna un metformīna deva (skatīt 2. punktu). Pacientiem, kuru glikēmija netiek pietiekami kontrolēta ar metformīna monoterapiju vai metformīna un citu glikozes līmeni pazeminošu līdzekļu, tai skaitā insulīna, kombināciju, Xigduo jālieto kopējā dienas devā, kas atbilst 10 mg dapagliflozīna kopā ar jau lietoto kopējo metformīna dienas devu vai tuvāko terapeitiski piemēroto metformīna devu. Lietojot Xigduo kombinācijā ar insulīnu vai ar insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var apsvērt mazāku insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

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

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, GFĀ 60–89 ml/min, devas pielāgošana nav ieteicama. Kopējo maksimālo metformīna dienas devu 3000 mg vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Kaut gan devas samazināšana jāizvērtē pasliktinoties nieru darbībai. Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Xigduo, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

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

Pacientiem, kam GFĀ ir < 60 ml/min, Xigduo lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dapagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, efektivitāte ir vājāka, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem dapagliflozīns var būt neefektīvs.

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Tā kā metformīns no organisma daļēji tiek izvadīts caur nierēm un tā kā gados vecākiem cilvēkiem ir lielāka vājākas nieru darbības iespēja, palielinoties pacienta vecumam, šīs zāles jālieto piesardzīgi. Lai novērstu ar metformīnu saistīto laktacidozi, jākontrolē nieru darbība, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Jāņem vērā arī dapagliflozīna ierosināta šķidruma zuduma risks (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tā kā dapagliflozīna lietošanas terapeitiskā pieredze 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, terapijas uzsākšana šajā pacientu grupā nav ieteicama.

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

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

### **4.3. Kontrindikācijas**

Xigduo lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;

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

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Vispārēji norādījumi

Xigduo nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

##### Laktacidoze

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

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

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

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

##### Nieru darbības traucējumi

Šo zāļu sastāvdaļas 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 tādēļ šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (pacientiem, kuriem GFĀ ir < 60 ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Metformīna ekskrēcija notiek caur nierēm, un vidēji smaga vai smaga nieru nepietiekamība palielina laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbību ieteicams uzraudzīt šādi:

- pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- ja nieru darbības pasliktināšanās dēļ GFĀ tuvojās līmenim, kas atbilst vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī gados vecākiem pacientiem nieru darbība jākontrolē vismaz 2–4 reizes gadā;
- pirms vienlaikus sākt lietot zāles, kas var pavājināt nieru darbību, un turpmāk periodiski;
- ja nieru darbība pasliktinās tik izteikti, ka GFĀ palēninās līdz  $< 60$  ml/min, ārstēšana ar šīm zālēm ir jāpārtrauc.
- Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ  $< 30$  ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

Ja pacientiem, kuri saņem šīs zāles, rodas interkurenti traucējumi, kas var izraisīt šķidruma deficītu, ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma daudzumu (piemēram, veicot fizisku izmeklēšanu, asinsspiediena mērījumus, laboratoriskas pārbaudes, ieskaitot hematokrīta noteikšanu) un elektrolītu līmeni. Pacientiem, kuriem rodas šķidruma deficīts, ieteicams uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm, līdz traucējumi ir koriģēti (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. tipa cukura 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. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

#### Urīnceļu infekcijas

Apvienotā līdz 24 nedēļas ilgā analīzē, lietojot dapagliflozīnu, par urīnceļu infekciju ziņots biežāk, nekā lietojot placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pielonefrītu 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 pielonefrītu vai urosepsi, jāapsver īslaicīga terapijas pārtraukšana.

#### Gados vecāki pacienti (≥ 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).

≥ 65 gadus vecu pacientu grupā ar nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju saistītas blakusparādības ar dapagliflozīnu ārstētiem pacientiem radās biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Biežāk novērotā blakusparādība, kas saistīta ar nieru darbību, bija paaugstināts kreatinīna līmenis serumā; lielākā daļa blakusparādību bija pārejošas un atgriezeniskas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Terapeitiskā pieredze par 75 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežota. Terapijas uzsākšana šajā pacientu grupā 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), piesardzības apsvērumu dēļ šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem, kuri 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 šīs zāles, būs pozitīvs rezultāts, nosakot glikozi urīnā.

### Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

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

### Kirurģiskas procedūras

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

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

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

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

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

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

##### Dapagliflozīns

##### Farmakodinamiskā mijiedarbība

##### Diurētiskie līdzekļi

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

##### Insulīns un insulīna sekrēciju veicinoši līdzekļi

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

##### Farmakokinētiska mijiedarbība

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

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

##### Citu zāļu ietekme uz dapagliflozīnu

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

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

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

##### Dapagliflozīna ietekme uz citām zālēm

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

##### Cita veida mijiedarbība

Smēķēšanas, diētas, augu izcelsmes zāļu 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.

### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### Metformīns

#### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Katjonu savienojumi, kas tiek izvadīti ar sekrēciju nieru kanāliņos (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot par kopīgām nieru kanāliņu transportsistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi klīniski veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, to lietojot pa 400 mg divas reizes dienā, palielināja metformīna sistēmisko kopējo iedarbību (AUC) par 50 %, bet  $C_{max}$  – par 81 %. Tādēļ tad, ja vienlaikus tiek lietotas katjoniskas zāles, kas tiek izvadītas ar nieru tubulārās sekrēcijas palīdzību, jāapsver stingra glikēmijas kontrole, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un cukura diabēta terapijas maiņa.

### Alkohols

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

### Jodu saturošas kontrastvielas

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

### Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

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

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

### Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

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

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

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

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

#### Barošana ar krūti

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

Šīs zāles nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

#### Fertilitāte

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

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

Dapagliflozīns vai metformīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, lietojot šīs zāles kombinācijā ar citiem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, kas var izraisīt hipoglikēmiju.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

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

#### Dapagliflozīna un metformīna kombinācija

##### *Drošuma profila kopsavilkums*

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

#### Dapagliflozīns

##### *Drošuma īpašību apkopojums*

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

Biežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija hipoglikēmija, kura bija atkarīga no katrā pētījumā izmantotās fona terapijas veida. Nelielu hipoglikēmijas epizožu biežums terapijas grupās, tai skaitā 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 sadaļu *Hipoglikēmija*).

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Ar placebo kontrolētos dapagliflozīna un metformīna kombinācijas klīniskos pētījumos, dapagliflozīna klīniskajos pētījumos un metformīna klīniskajos pētījumos, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā konstatētas šādas nevēlamas blakusparādības. Nevienai no blakusparādībām nav konstatēta atkarība no

devas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasei (OSK). Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības dapagliflozīna un metformīna tūlītējas darbības zāļu formas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā<sup>a</sup>**

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas <sup>*,b,c</sup> Urīnceļu infekcija <sup>*,b,d</sup>	Sēnīšu infekcija <sup>**</sup>		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija (lietojot kopā ar SU vai insulīnu) <sup>b</sup>		Šķidruma deficīts <sup>b,e</sup> Slāpes <sup>**</sup>	Diabētiska keto-acidoze <sup>k</sup>	Laktacidoze B12 vitamīna deficīts <sup>h,§</sup>
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Garšas sajūtas traucējumi <sup>§</sup> Reibonis			
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Kuņģa-zarnu trakta simptomi <sup>i,§</sup>		Aizcietējums <sup>**</sup> Mutes sausums <sup>**</sup>		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>					Aknu darbības traucējumi <sup>§</sup> Hepatīts <sup>§</sup>
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>					Nātrene <sup>§</sup> Eritēma <sup>§</sup> Nieze <sup>§</sup>
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		Muguras sāpes <sup>*</sup>			
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Dizūrija Poliūrija <sup>*,f</sup>	Niktūrija <sup>**</sup> Nieru darbības traucējumi <sup>**,b</sup>		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			Vulvovagināla nieze <sup>**</sup> Dzimumorgānu nieze <sup>**</sup>		
<i>Izmeklējumi</i>		Dislipidēmija <sup>g</sup> Samazināts kreatinīna nieru klīrens <sup>b</sup> Paaugstināts hematokrīts <sup>*,j</sup>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs <sup>**,b</sup> Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs <sup>**</sup> Ķermeņa masas samazināšanās <sup>**</sup>		

<sup>a</sup>Tabulā parādīti dati par nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas līdz 24. nedēļai (īstermiņa dati), neatkarīgi no glikēmijas līmeņa, izņemot blakusparādības, kas atzīmētas ar § un kurām nevēlamās blakusparādības nosaukums un biežuma kategorija ir balstīta uz informāciju, kas iegūta no Eiropas Savienībā reģistrēta metformīna zāļu apraksta.

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

<sup>c</sup>Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas ietver, piemēram, šādus iepriekš definētus terminus: vulvovagināla mikotiska infekcija, vagināla infekcija, balanīts, dzimumorgānu sēnīšinfekcija, vulvovagināla kandidoze, vulvovaginīts, kandidu izraisīts balanīts, dzimumorgānu kandidoze, dzimumorgānu infekcija, dzimumorgānu infekcija vīriešiem, dzimumlocekļa infekcija, vulvīts, bakteriāls vaginīts, vulvas abscess.

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

<sup>i</sup>Kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums, visbiežāk radušies, sākot zāļu lietošanu, un vairumā gadījumu spontāni izzuduši.

<sup>j</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>k</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 nevēlamo blakusparādību apraksts

#### Dapagliflozīna un metformīna kombinācija

##### Hipoglikēmija

Pētījumos par dapagliflozīna un metformīna kombinācijas lietošanu par vieglām hipoglikēmijas epizodēm dapagliflozīna 10 mg un metformīna kombinācijas grupā (6,9 %) un placebo un metformīna grupā (5,5 %) ziņots vienādi bieži. Nav saņemti ziņojumi par nopietnām hipoglikēmijas epizodēm.

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

#### Dapagliflozīns

##### Hipoglikēmija

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

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

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

##### Šķidrums zudums

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

#### Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas

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

#### Urīnceļu infekcijas

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

### Paaugstināts kreatinīna līmenis

Ar paaugstinātu kreatinīna līmeni saistītās blakusparādības tika grupētas (t. i., samazināts nieru kreatinīna klīrenss, nieru darbības traucējumi, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs un samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums). Par šo reakciju grupu ziņoja 3,2 % un 1,8 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo. Pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais aGFĀ  $\geq 60$  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 aGFĀ 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 saistītās 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 lielāku PTH koncentrāciju. Divu gadu ārstēšanās laikā pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem kaulu minerālbūvuma rādītāji neliecināja par kaulu masas zudumu.

### Ļaundabīgi audzēji

Klīnisko pētījumu laikā kopējā to pacientu daļa, kuriem bijuši ļaundabīgi vai nekonkretizēti audzēji, bija līdzīga starp pacientiem, kas ārstēti ar dapagliflozīnu (1,50 %), un pacientiem, kas saņēma placebo/salīdzināšanai izmantoto līdzekli (1,50 %), 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 pētījumos.

### Īpašas pacientu grupas

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

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nevēlamās 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 nevēlamā blakusparādība bija paaugstināts kreatinīna līmenis serumā. Vairums šādu reakciju bija pārejošas un atgriezeniskas. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem blakusparādības, kas saistītas ar šķidruma zudumu un visbiežāk izpaudās hipotensijas veidā, novēroja 1,7 % un 0,8 % 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 [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

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

### Dapagliflozīns

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

Pārdozēšanas gadījumā jāsaņem atbalstoša ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim.

### Metformīns

Stipra metformīna pārdozēšana vai vienlaikus citi riska faktori var izraisīt laktacidozi. Laktacidoze ir sarežģījums, kura gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība un kas jāārstē slimnīcā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

#### Darbības mehānisms

Xigduo sastāvā ir divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu – nātrija-glikozes kotransportproteīna 2 (SGLT2) inhibitoru dapagliflozīnu un biguanīdu grupas līdzekli metformīnu.

#### Dapagliflozīns

Dapagliflozīns ir ļoti spēcīgs ( $K_i$ : 0,55 nM), selektīvs un atgriezenisks nātrija glikozes ko-transportproteīna 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 galvenais transportproteīns, kas nodrošina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Neraugoties uz hiperglikēmiju 2. tipa cukura 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 ekskrēciju (glikurētisko ietekmi) novēro pēc pirmās devas, tā turpinās 24 stundu dozēšanas starplaikā un saglabājas visu ārstēšanas laiku. Glikozes daudzums, kas ar šī mehānisma palīdzību tiek izvadīts caur nierēm, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFĀ. Dapagliflozīns neietekmē normālu endogēnu glikozes veidošanos, reaģējot uz hipoglikēmiju. Dapagliflozīns darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. Dapagliflozīna klīniskos pētījumos novēroja bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeļa (HOMA bēta šūnas) vērtējuma uzlabošanos.

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 natriurēzi.



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

### Metformīns

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

Metformīns var darboties ar trīs mehānismu palīdzību:

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

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

### Farmakodinamiskā iedarbība

#### Dapagliflozīns

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

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

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

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

### Metformīns

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

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

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Dapagliflozīna un metformīna lietošana vienlaikus pētīta pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem nav panākta pietiekama glikēmijas kontrole, lietojot tikai metformīnu vai lietojot metformīnu kombinācijā ar DPP-4 inhibitoru (sitagliptīnu), sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu. Salīdzinot ar placebo un metformīna kombināciju, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas lietošana visās devās klīniski būtiski un statistiski nozīmīgi uzlaboja HbA1c un glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā. Šī klīniski nozīmīgā ietekme uz glikēmiju saglabājās pētījuma ilgtermiņā, līdz 104 nedēļas ilgos, turpinājumos. HbA1c samazināšanās tika novērota visās pētījuma apakšgrupās, tai skaitā pēc

dzimuma, vecuma, rases, slimības ilguma un ķermeņa masas indeksa (KMI) pētījuma sākumā. Bez tam dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā, salīdzinot ar kontroli, 24. nedēļā tika novērota klīniski būtiska un statistiski nozīmīga vidējās ķermeņa masas izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Ķermeņa masas samazināšanās turpinājās arī pētījuma ilgtermiņā, līdz 208 nedēļas ilgos, turpinājumos. Bez tam tika pierādīts, ka dapagliflozīna lietošana divas reizes dienā, pievienojot to terapijai ar metformīnu, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir efektīva un droša. Pacientiem ar nepietiekami kompensētu 2. tipa cukura diabētu un hipertensiju tika veikti arī divi 12 nedēļu, placebo kontrolēti pētījumi.

#### Glikēmijas kontrole

52 nedēļas ilgā līdzvērtīguma pētījumā (ar 52 un 104 nedēļas ilgu pētījuma turpinājumu) ar aktīvo kontroli pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c > 6,5 % un ≤ 10 %) 10 mg dapagliflozīna lietošana papildus terapijai ar metformīnu tika salīdzināta ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekļa (glipizīda) lietošanu papildus terapijai ar metformīnu. Pētījuma rezultāti liecināja, ka, salīdzinot ar glipizīdu, vidējais HbA1c samazinājums no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai bija līdzīgs, tā pierādot līdzvērtīgumu (2. tabula). 104. nedēļā standartizētā vidējā HbA1c izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, dapagliflozīna un glipizīda grupā bija attiecīgi -0,32 % un -0,14 %. 208. nedēļā standartizētā vidējā HbA1c izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, dapagliflozīna un glipizīda grupā bija attiecīgi -0,10 % un 0,20 %. Pēc 52, 104 un 208 nedēļām ar dapagliflozīnu ārstētajā grupā ievērojami mazāka pacientu daļa (attiecīgi 3,5 %, 4,3 % un 5,0 %) bija piedzīvojuši vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi, salīdzinot ar glipizīda grupu (attiecīgi 40,8 %, 47 % un 50,0 % pacientu). Pacientu daļa, kas 104. nedēļā un 208. nedēļā turpināja piedalīties pētījumā, bija 56,2 % un 39,7 % ar dapagliflozīnu ārstētajā grupā un 50,0 % un 34,6 % ar glipizīdu ārstētajā grupā.

**2. 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> (95 % TI)	0,00 <sup>d</sup> (-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> (95 % TI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

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

<sup>b</sup>Randomizētie un ārstētie pacienti, kuriem 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 kopā ar metformīna monoterapiju, metformīna un sitagliptīna kombināciju, sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīnu (ar citiem perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, tai skaitā metformīnu, vai bez tiem) izraisīja statistiski ticamu HbA1c vidējo samazinājumu pēc 24 nedēļām, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo (p < 0,0001; 3., 4 un 5. tabula). Dapagliflozīna lietošana pa 5 mg divas reizes dienā panāca statistiski nozīmīgu HbA1c samazināšanos pēc 16 nedēļām, salīdzinot ar placebo lietošanu (p < 0,0001; 3. tabula).

HbA1c samazinājums, ko novēroja 24. nedēļā, saglabājās papildterapijas kombināciju pētījumos. Pētījumā par papildterapiju metformīnam HbA1c samazinājums saglabājās līdz 102. nedēļai (-0,78 % un 0,02 % pielāgotās vidējās pārmaiņas no sākotnējā rādītāja attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo grupai). 48. nedēļā metformīna un sitagliptīna pētījumā standartizētā vidējā izmaiņa, salīdzinot ar

pētījuma sākumu, 10 mg dapagliflozīna un placebo grupā bija attiecīgi -0,44 % un 0,15 %.

104. nedēļā, lietojot insulīnu (papildus lietojot vai nelietojojot perorālos hipoglikemizējošos 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.

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

**3. tabula. 24 nedēļas ilgu (LOCF<sup>a</sup>), ar placebo kontrolētu pētījumu rezultāti, lietojot dapagliflozīnu papildus metformīnam vai metformīna un sitagliptīna kombinācijai**

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

<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>Ar placebo kontrolēts, 16 nedēļas ilgs pētījums.

<sup>c</sup>Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> HbA1c analizēts, izmantojot LRM (*Longitudinal repeated measures* analīzi).

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

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

**5. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF<sup>a</sup>) ar placebo kontrolētā pētījumā, lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu (atsevišķi vai kopā ar perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, tai skaitā metformīnu)**

<b>Raksturlielums</b>	<b>10 mg dapagliflozīna + insulīns ± perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulīns ± perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></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)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
<b>Ķermeņa 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)	-1,68* (-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)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Pacienti, kam vidējā insulīna dienas deva samazināta par vismaz 10 % (%)	19,7**	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 hipoglikemizējošs līdzeklis \*p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis.

\*\*p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls hipoglikemizējošs 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 hipoglikemizējošos līdzekļus papildus insulīnam; no šīs grupas 80 % saņēma tikai metformīnu, 12 % saņēma metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, un pārējie saņēma citus perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus.

#### *Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā*

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

#### *Glikozes līmenis pēc ēšanas*

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

#### *Ķermeņa masa*

Lietojot 10 mg dapagliflozīna papildus metformīna monoterapijai vai metformīna un sitagliptīna, sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna kombinācijai (ar citiem perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, tai skaitā metformīnu, vai bez tiem), pēc 24 nedēļām statistiski ticami samazinājās ķermeņa masa (p < 0,0001, 3., 4. un 5. tabula). Šī iedarbība saglabājās arī ilgtermiņa pētījumos. Pēc

48 nedēļām atšķirība, dapagliflozīnu lietošanu papildus metformīna un sitagliptīna kombinācijai salīdzinot ar placebo lietošanu, bija -2,07 kg. Pēc 102 nedēļām atšķirība, dapagliflozīna lietošanu papildus metformīnam salīdzinot ar placebo lietošanu vai lietošanu papildus insulīnam salīdzinot ar placebo lietošanu, bija attiecīgi -2,14 un -2,88 kg.

Ar aktīvo vielu kontrolētā līdzvērtīguma pētījumā, lietojot papildus metformīnam, dapagliflozīns, salīdzinot ar glipezīdu, izraisīja statistiski ticamu ķermeņa masas izmaiņu -4,65 kg pēc 52 nedēļām ( $p < 0,0001$ , 2. tabula), kas saglabājās arī pēc 104 un 208 nedēļām (-5,06 kg un -4,38 kg, attiecīgi).

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

#### Asinsspiediens

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

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

#### Kardiovaskulārais drošums

Klīniskā 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 mērķa kritērijs 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 dapagliflozīns nav saistīts ar kardiovaskulārā riska palielināšanos pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Kardiovaskulāra nāve, MI un insults tika novēroti ar riska koeficientu 0,77 (95 % TI: 0,54; 1,10).

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

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

#### Metformīns

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

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

### Pediātriskā populācija

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

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

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

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

### Mijiedarbība ar pārtiku

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

### Pediātriskā populācija

Farmakokinētika pediātriskā populācijā nav pētīta.

Sekojošā informācija atspoguļo šo zāļu individuālo aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

### Dapagliflozīns

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dapagliflozīns uzsūcās ātri un labi. Maksimālo dapagliflozīna koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) parasti sasniegta 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Dapagliflozīna ģeometriski vidējās  $C_{max}$  un  $AUC_{\tau}$  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 %.

### Izkliede



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

#### Biotransformācija

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

#### Eliminācija

Dapagliflozīna vidējais plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) pēc vienreizējas perorālas dapagliflozīna 10 mg devas lietošanas veseliem cilvēkiem bija 12,9 stundas. Vidējais kopējais intravenozi ievadīta dapagliflozīna sistēmiskais klirens bija 207 ml/min. Dapagliflozīns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar ekskreciju urīnā, 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 % fēcēs. Fēcēs aptuveni 15 % devas izdalījās pamatsavienojuma veidā.

#### Linearitāte

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Nieru darbības traucējumi

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

##### Aknu darbības traucējumi

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

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

#### 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.

#### Kermeņa masa

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

#### Pediātriskā populācija

Farmakokinētika pediātriskā populācijā nav pētīta.

#### Metformīns

##### Uzsūkšanās

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

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

#### Izkliede

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

#### Biotransformācija

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

#### Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir  $> 400 \text{ ml/min}$ , un tas liecina, ka metformīns tiek izvadīts ar glomerārā filtrāciju un sekrēciju nieru kanāliņos. Pēc iekšķīgas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Nieru darbības traucējumi

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

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

#### Dapagliflozīna un metformīna lietošana vienlaikus

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

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

#### Dapagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Dapagliflozīns nevienā no devām, kuras pārbaudīja divus gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos, neizraisīja audzēju veidošanos ne pelēm, ne žurkām

#### Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Dapagliflozīna tieša lietošana no mātiņas atšķirti žurku mazuļiem un netieša iedarbība vēlīnā grūsnības laikā (laika periodi, kas atbilst otrajam un trešajam grūtniecības trimestrim no cilvēka nieru

nobriešanas viedokļa) un zīdīšanas periodā ir saistīta ar palielinātu nieru blādiņu 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  $\geq 15$  reizu 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 reizu 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 reizu 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.

### Metformīns

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

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

#### Apvalks

Polivinilspirts (E1203)  
Makrogols 3350 (E1520(iii))  
Talks (E553b)  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PHTFE/Al blisteris.

Iepakojumā 14, 28, 56 un 60 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros.

60x1 apvalkotās tabletes perforētos dozējumu vienību blisteros.

Daudzdevu iepakojums, kurā ir 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes neperforētos blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Nav īpašu prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

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

### Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletes (dozējumu vienību blisteris)

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

### Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletes (dozējumu vienību blisteris)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletes (daudzdevu iepakojums)

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

2014. gada 16. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Vācija

Bristol Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
Anagni, 03012  
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 atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE – AR *BLUE BOX***

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
60x1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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/1/13/900/001  
EU/1/13/900/002  
EU/1/13/900/003  
EU/1/13/900/004  
EU/1/13/900/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xigduo 5 mg/850 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE – DAUDZDEVU IEPAKOJUMA DAĻA – AR *BLUE BOX***

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Daudzdevu iepakojums: 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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/1/13/900/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xigduo 5 mg/850 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**IEKŠĒJĀ KASTĪTE – DAUDZDEVU IEPAKOJUMA DAĻA – BEZ *BLUE BOX***

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

98 apvalkotās tabletes. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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/1/13/900/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xigduo 5 mg/850 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE – AR *BLUE BOX***

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
60x1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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/1/13/900/007  
EU/1/13/900/008  
EU/1/13/900/009  
EU/1/13/900/010  
EU/1/13/900/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE – DAUDZDEVU IEPAKOJUMA DAĻA – AR *BLUE BOX***

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Daudzdevu iepakojums: 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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/1/13/900/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA**

**IEKŠĒJĀ KASTĪTE – DAUDZDEVU IEPAKOJUMA DAĻA – BEZ *BLUE BOX***

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

98 apvalkotās tabletes. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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/1/13/900/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/850 mg tabletes  
*dapagliflozin/metformin HCl*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
BLISTERI (NEPERFORĒTI)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/850 mg tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

10 tablešu blisteris: {Saules/Mēness simbols}  
14 tablešu blisteris: P O T C Pk S Sv  
{Saules/Mēness simbols}

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
BLISTERI (NEPERFORĒTI)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletes  
*dapagliflozin/metformin hydrochloride*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

10 tablešu blisteris: {Saules/Mēness simbols}  
14 tablešu blisteris: P O T C Pk S Sv  
{Saules/Mēness simbols}

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes** **Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes** *dapagliflozin/metformin hydrochloride*

▼ 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 nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### **1. Kas ir Xigduo un kādam nolūkam tās lieto**

Šīs zāles satur divas dažādas aktīvās vielas – dapagliflozīnu un metformīnu. Abas tās pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par perorāliem pret diabēta līdzekļiem.

Šīs zāles lieto par “2. tipa cukura diabētu” saukta cukura diabēta gadījumā pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma). “2. tipa cukura diabēts” ir cukura diabēta veids, kas parasti sākas lielākā vecumā. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, aizkuņģa dziedzeris vairs nespēj ražot pietiekami daudz insulīna vai arī organisms nespēj izmantot pienācīgi izveidojušos insulīnu. Tā rezultātā rodas augsts cukura (glikozes) līmenis asinīs. Dapagliflozīns darbojas, izvadot lieko cukuru no organisma kopā ar urīnu un samazinot cukura līmeni asinīs. Metformīns darbojas, galvenokārt nomācot glikozes veidošanos aknās.

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

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

## 2. Kas Jums jāzina pirms Xigduo lietošanas

### Nelietojiet Xigduo šādos gadījumos:

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

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **Laktacidozes risks**

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

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

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

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

Laktacidozes simptomi ietver:

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

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

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

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts – šā tipa cukura 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. Ārsts veiks Jūsu nieru darbības izmeklējumus;
- 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. punktā. Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, pirms sākat lietot šīs zāles;
- ja Jūs lietojiet zāles, kas pazemina Jūsu asinsspiedienu (antihipertensīvos līdzekļus) un Jums ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Sīkāka informācija sniegta tālāk punktā "Citas zāles un Xigduo";
- ja Jums iepriekš ir bijusi nopietna sirds slimība vai Jums ir bijis insults;
- ja Jums bieži rodas urīnceļu infekcija. Šīs zāles var izraisīt urīnceļu infekciju, un ārsts var vēlēties uzraudzīt Jūs daudz uzmanīgāk. Ja Jums rodas nopietna infekcija, ārsts var uz laiku mainīt Jūsu ārstēšanu;
- ja esat 75 gadus vecs vai vecāks, Jūs nedrīkstat sākt lietot šīs zāles. Tas nepieciešams, jo Jūs varat būt uzņēmīgāks pret dažu blakusparādību rašanos;
- ja lietojat citas zāles diabēta kontrolēšanai, kuras satur "pioglitazonu", Jūs nedrīkstat sākt lietot šīs zāles;
- ja Jums asins analīzēs ir palielināts sarkano asins šūnu skaits.

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

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 neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Nieru darbība**

Ārstēšanas ar Xigduo laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

### **Glikoze urīnā**

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

### **Bērni un pusaudži**

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

### **Citas zāles un Xigduo**

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

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

- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem), Jūsu ārsts var lūgt Jums pārtraukt šo zāļu 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” zāles, Jūsu ārsts var vēlēties samazināt šo citu zāļu devu, lai novērstu pārāk stipru cukura līmeņa pazemināšanos asinīs (hipoglikēmiju);
- ja lietojat cimetidīnu – zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai;
- ja lietojat bronhodilatatorus (bēta-2 agonistus), ko lieto bronhiālās astmas ārstēšanai;
- ja lietojat kortikosteroīdus, kurus lieto iekaisuma ārstēšanai dažādu slimību, piemēram, bronhiālās astmas un artrīta, gadījumā;
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu),
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).

### **Xigduo kopā ar alkoholu**

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

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

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

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

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

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

## **3. Kā lietot Xigduo**

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

### **Cik daudz zāļu jālieto**

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

### **Šo zāļu lietošana**

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

Ārsts Jums var parakstīt šīs zāles kopā ar citām zālēm, lai samazinātu cukura daudzumu Jūsu asinīs. Tās var būt iekšķīgi lietojamas zāles vai injekcijas veidā 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 tad, ja Jūs lietojat šīs zāles. Tādēļ ir svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus par diētu un fiziskām aktivitātēm. Īpaši, ja ievērojat diētu diabētiskai svāra kontrolei, turpiniet to darīt arī šo zāļu lietošanas laikā.

### **Ja esat lietojis Xigduo vairāk, nekā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Xigduo**

Nelietojiet dubultu šo zāļu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Xigduo**

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

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

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

- **Laktacidoze** (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)  
Xigduo var izraisīt ļoti retu (var skart līdz 1 lietotājam no 10 000), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Xigduo lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.
- **Dehidratācija: pārāk liels šķidrums zudums no organisma**, ko novēro retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Par dehidratāciju liecina šādas pazīmes:
  - 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 (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Par smagu urīnceļu infekciju liecina šādas pazīmes:

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

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

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

- **diabētiska ketoacidoze**, kas novērojama reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem).

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu- “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”) ir:

- paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apjukums;
- neparasta miegainība vai noguruma sajūta;
- salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Šīs parādības ir iespējamās neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Xigduo.

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

- **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)**, ko novēro ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) – lietojot šīs zāles kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs, piemēram, ar insulīnu.

Par zemu cukura līmeni asinīs liecina šādas pazīmes:

- trīce, svīšana, izteikta trauksme, ātra sirdsdarbība;
- izsalkuma sajūta, galvassāpes, redzes pārmaiņas;
- garastāvokļa pārmaiņas vai apjukums.

Ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm.

**Citas blakusparādības ir šādas:**

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

- slikta dūša, vemšana;
- caureja vai vēdersāpes;
- ēstgribas zudums.

**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);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- reibonis.

**Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- slāpes;
- aizcietējums;



- nepatīkama sajūta urinējot;
- pamošanās naktī, lai urinētu;
- mutes sausums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- laboratorisko asins analīžu pārmaiņas (kreatinīna vai urīnvielas līmenis);
- nieru darbības pavājināšanās.

#### **Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)**

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

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

### **5. Kā uzglabāt Xigduo**

- 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.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Xigduo satur**

- Aktīvās vielas ir dapagliflozīns un metformīna hidrohlorīds (metformīna HCl).  
Katra Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.  
Katra Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: hidroksipropilceluloze (E463), mikrokristāliska celuloze (E460(i)), magnija stearāts (E470b), nātrijs cietes glikolāts;
  - apvalks: polivinilspirts (E1203), makrogols 3350 (E1520(iii)), talks (E553b), titāna dioksīds (E171), dzelzs oksīdi (E172).

#### **Xigduo ārējais izskats un iepakojums**

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

Xigduo 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes un Xigduo 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH/PHTFE/Al blisteriepakojumā. Iepakojumā ir 14, 28, 56 vai 60 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros, 60x1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros un daudzdevu iepakojums, kurā ir 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes neperforētos 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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 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**

**Polska**

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

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 diabētu 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 jāsauglabā, 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 atslēpenošanas 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.