I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes
Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Viena 5 mg tablete satur 25 mg laktozes.

Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena 10 mg tablete satur 50 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes

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

Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, abpusēji izliektas, izmērs aptuveni 1,1 x 0,8 cm, diagonālas rombveida formas apvalkotās tabletes ar iegravējumu „10” vienā pusē un „1428” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

2. tipa cukura diabēts

Forxiga ir indicēts pieaugušajiem un bērniem no 10 gadu vecuma nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā kā papildlīdzeklis diētai un fiziskai aktivitātei:
- monoterapijā, ja metformīna lietošana nepanesības dēļ tiek uzskatīta par nepiemērotu;
- papildus citām zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā.

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

Sirds mazspēja

Forxiga lietošana indicēta simptomātiskas hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai pieaugušajiem.

Hroniska nieru slimība

Forxiga lietošana indicēta pieaugušajiem ar hronisku nieru slimību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

2. tipa cukura diabēts
Ieteicamā deva ir 10 mg dapagliflozīna vienreiz dienā.

Lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinoša līdzekļa devu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Sirds mazspēja
Ieteicamā deva ir 10 mg dapagliflozīna vienu reizi dienā.

Hroniska nieru slimība
Ieteicamā deva ir 10 mg dapagliflozīna vienu reizi dienā.

Īpašas pacientu grupas
Nieru darbības traucējumi
Deva nav jāpielāgo atbilstoši nieru darbībai.

Ierobežotas pieredzes dēļ nav ieteicams uzsākt ārstēšanu ar dapagliflozīnu pacientiem ar GFĀ <25 ml/min .

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu dapagliflozīna spēja pazemināt glikozes līmeni ir samazināta, ja glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir <45 ml/min, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās var nebūt vispār. Tādēļ, ja GFĀ samazinās zem 45 ml/min un nepieciešama papildu kontrole, jāapsver glikozes pazeminoša papildterapija pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)
Devas pielāgošana atbilstoši vecumam nav ieteicama.

Pediatriskā populācija
Bērniem no 10 gadu vecuma 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Dati par bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami. Dapagliflozīna drošums un efektivitāte sirds mazspējas ārstēšanai vai hroniskas nieru slimības ārstēšanai bērniem līdz 18 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Dapagliflozīnu nevajadzētu lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu (skatīt "Diabētiskā ketoacidoze" 4.4. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Ierobežotas pieredzes dēļ nav ieteicams uzsākt ārstēšanu ar dapagliflozīnu pacientiem ar GFĀ <25 ml/min.

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

Vienā pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ((GFĀ < 60 ml/min) lielākai daļai pacientu, kurus ārstēja ar dapagliflozīnu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma placebo, bija tādas blakusparādības kā paaugstināts kreatinīna, fosfora, parathormona (PTH) līmenis serumā un hipotensija .

Aknu darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos gūtā pieredze pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Dapagliflozīna iedarbība palielinās pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar šķidruma zuduma un/vai hipotensijas risku

Darbības mehānisma dēļ dapagliflozīns pastiprina diurēzi, kas var izraisīt nelielu asinsspiediena samazināšanos, kāda novērota klīniskos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā var būt stiprāk izteikta pacientiem ar ļoti augstu glikozes koncentrāciju asinīs.

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

Tādu interkurentu traucējumu gadījumā, kas var izraisīt šķidruma deficītu (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma daudzumu (piemēram, veicot fizikālu izmeklēšanu, asinsspiediena mērījumus, laboratoriskas pārbaudes, ieskaitot hematokrīta un elektrolītu līmeņa noteikšanu). Pacientiem, kuriem rodas šķidruma deficīts, ieteicams uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar dapagliflozīnu, līdz deficīts tiek novērsts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Diabētiska ketoacidoze
Pacientiem, kas lietojuši nātrija glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2) inhibitorus, tostarp dapagliflozīnu, retos gadījumos ziņots par diabētisko ketoacidozi (DKA), arī dzīvībai bīstamiem un letāliem DKA gadījumiem. Vairākos gadījumos šī komplikācija izpaudās netipiski, proti, glikozes līmenis asinīs bija paaugstināts tikai mēreni un bija zemāks par 14 mmol/l (250 mg/dl).

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.

Ja radušās aizdomas par DKA vai noteikta tās diagnoze, dapagliflozīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

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

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

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar zemu bēta šūnu funkcionālo rezervi (piemēram, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un zemu C peptīda līmeni vai latentu autoimūnu diabētu pieaugušajiem (LADP), vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts), pacientiem ar tādiem stāvokļiem, kuru dēļ ir ierobežots pārtikas patēriņš vai radusies smaga dehidratācija, pacientiem, kuriem insulīna devas ir samazinātas, un pacienti, kuriem akūtas saslimšanas, ķirurģiskas procedūras vai alkoholisma dēļ ir paaugstināta nepieciešamība pēc insulīna. Ar nātrija glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2) inhibitoriem Nātrija glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2) inhibitori jālieto piesardzīgi pacientiem ar paaugstinātu DKA risku.

Pacientiem, kuriem SGLT2 inhibitora terapijas laikā iepriekš jau ir radusies DKA, SGLT2 inhibitora lietošanas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav atklāts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

1. tipa cukura diabēta pētījumos ar dapagliflozīnu par DKA tika ziņots bieži. Dapagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa diabētu.

<u>Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)</u>

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

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

<u>Urīnceļu infekcijas</u>

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

<u>Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)</u>

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

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

Sirds mazspēja

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

Infiltratīva kardiomiopātija

Pacienti ar infiltratīvu kardiomiopātiju nav pētīti.

Hroniska nieru slimība

Nav pieredzes par dapagliflozīna lietošanu hroniskas nieru slimības ārstēšanai pacientiem, kuriem nav diabēta un nav albuminūrijas. Pacienti ar albuminūriju var gūt lielāku labumu no ārstēšanas ar dapagliflozīnu.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos par 2. tipa cukura diabēta ārstēšanu ar SGLT2 inhibitoriem ir novērots lielāks apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Nav zināms, vai tas ir zāļu klases efekts. Ir svarīgi pacientiem ar cukura diabētu sniegt padomu par ikdienas profilaktiskās pēdu aprūpes nozīmi.

Urīna analīzes

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

Laktoze

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi
Dapagliflozīns var palielināt tiazīdu un cilpas diurētisko līdzekļu urīndzenošo efektu un var palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinoši līdzekļi
Insulīns un insulīna sekrēciju veicinoši līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, izraisa hipoglikēmiju. Tādēļ, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, lietojot kombinācijā ar dapagliflozīnu, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinoša līdzekļa deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiska mijiedarbība

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

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

Citu zāļu ietekme uz dapagliflozīnu

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

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

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

Dapagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Dapagliflozīns var palielināt litija izdalīšanos caur nierēm un litija līmenis asinīs var samazināties. Pēc dapagliflozīna lietošanas uzsākšanas un devas maiņas litija koncentrācija serumā jākontrolē biežāk. Lūdzu, nosūtiet pacientu pie ārsta, kurš izrakstījis litiju, lai uzraudzītu litija koncentrāciju serumā.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

Ja tiek konstatēta grūtniecība, ārstēšana ar dapagliflozīnu ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts iepriekš definētā apvienotā analīzē par 13 īstermiņa (līdz 24 nedēļas ilgiem), ar placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros 2360 dalībnieki bija ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna un 2295 dalībnieki bija saņēmuši placebo.

Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā par 2. tipa cukura diabētu (pētījums DECLARE, skatīt 5.1. apakšpunktu) 8574 pacienti saņēma 10 mg dapagliflozīna un 8569 pacienti saņēma placebo, un zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši. Šajā pētījumā bija pavisam 30 623 dapagliflozīna iedarbības pacientgadi.

Biežāk ziņotās blakusparādības visos klīniskajos pētījumos bija dzimumorgānu infekcijas.

Sirds mazspēja
Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā par pacientiem ar sirds mazspēju un samazinātu izsviedes frakciju (pētījums DAPA-HF) 2368 pacienti saņēma 10 mg dapagliflozīna un 2368 pacienti saņēma placebo, zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 18 mēneši. Pacientu populācijā bija arī pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, pacienti bez cukura diabēta, kā arī pacienti ar aGFĀ ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pacientiem ar sirds mazspēju un kreisā kambara izsviedes frakciju > 40% (DELIVER) 3126 pacienti saņēma 10 mg dapagliflozīna un 3127 pacienti saņēma placebo, zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 27 mēneši. Pacientu populācijā bija gan pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, gan pacienti bez cukura diabēta, kā arī pacienti ar aGFĀ ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozīna kopējais drošuma profils pacientiem ar sirds mazspēju bija saskanīgs ar jau zināmo tā drošuma profilu.

Hroniska nieru slimība
Dapagliflozīna pētījumā par ietekmi uz nieru iznākumu pacientiem ar hronisku nieru slimību (DAPA-CKD) 2149 pacienti saņēma 10 mg dapagliflozīna un 2149 saņēma placebo; lietošanas laika mediāna bija 27 mēneši. Pacientu populācijā ietilpa pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un pacienti bez tā, ar eGFĀ ≥ 25 līdz ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 un albuminūriju (albumīna un kreatinīna attiecība urīnā [AKAU] ≥ 200 un ≤ 5000 mg/g). Terapija tika turpināta, ja eGFĀ samazinājās zemāk par 25 ml/min/1,73 m^2.

Kopējais dapagliflozīna drošuma profils pacientiem ar hronisku nieru slimību bija līdzīgs zināmajam dapagliflozīna drošuma profilam.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā konstatētas šādas blakusparādības. Nevienai no blakusparādībām nav konstatēta atkarība no devas. Tālāk uzskaitītās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasei (OSK). Sastopamības biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādu klasifikācijai: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē[a]

Orgānu sistēmu klasisifkācija	**Ļoti bieži***	**Bieži***	**Retāk****	**Reti**	**Ļoti reti**
Infekcijas un infestācijas		Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas[*,b,c] Urīnceļu infekcija*[b,d]	Sēnīšu infekcija**		Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna) [b,i]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija (lietojot kopā ar SU vai insulīnu)[b]		Šķidruma deficīts[b,e] Slāpes**	Diabētiska ketoacidoze (lietojot 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā)[b,i,k]	
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Aizcietējums ** Mutes sausums**		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi[j]			Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes*			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Poliūrija[*,f]	Niktūrija**		Tubulointerstic iālais nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Vulvovagināl a nieze[**] Dzimumorgā nu nieze[**]		
Izmeklējumi		Paaugstināts hematokrīts[g] Pazeminātsnieru kreatinīna klīrenss terapijas sākumposmā[b] Dislipidēmija[h]	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs terapijas sākumposmā **,[b] Palielināts urīnvielas līmenis asinīs** Samazināta ķermeņa masa**		

[a]Tabulā parādīti līdz 24. nedēļai iegūtie (īstermiņa) dati, neatkarīgi no glikēmijas līmeņa.
[b]Sīkāku informāciju skatīt tālāk atbilstošā apakšpunktā.
[c]Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas ietver, piemēram, iepriekš definētus terminus: vulvovaginālā mikotiska infekcija, vaginālā infekcija, balanīts, dzimumorgānu sēnīšinfekcija, vulvovaginālā

kandidoze, vulvovaginīts, kandidu izraisīts balanīts, dzimumorgānu kandidoze, dzimumorgānu infekcija, dzimumorgānu infekcija vīriešiem, dzimumlocekļa infekcija, vulvīts, bakteriāls vaginīts, vulvas abscess.
[d]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.
[e]Šķidruma zudums ietver, piemēram, šādus iepriekš definētus terminus: dehidratācija, hipovolēmija, hipotensija.
[f]Poliūrija ietver ieteicamos terminus: pollakiūrija, poliūrija, pastiprināta urīna izdalīšanās.
[g]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.
[h]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%.
[i]Skatīt 4.4. apakšpunktu.
[j] Nevēlamā blakusparādība tika identificēta pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Izsitumi ir raksturoti, izmantojot šādus ieteicamos terminus, kas ir norādīti atbilstoši biežumam klīniskajos pētījumos: izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, pustulāri izsitumi, vezikulāri izsitumi un eritematozi izsitumi. Aktīvi un placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos (dapagliflozīns: N=5936, visu veidu kontrole: N=3403) izsitumu biežums bija vienāds attiecīgi dapagliflozīnam (1,4%) un visu veidu kontrolei (1,4%).
[k]Ziņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā par pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (DECLARE). Biežums ir balstīts uz rašanās biežumu gada laikā.
[*]Ziņots ≥ 2% pacientu un ≥ 1% vai vairāk, un vismaz par 3 pacientiem vairāk no pacientiem, kas ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna, salīdzinot ar placebo lietotājiem.
[**] Pētnieks ziņojis kā par iespējami saistītu, varbūtēji saistītu vai saistītu ar pētāmo zāļu lietošanu ≥ 0,2% pacientu un par ≥ 0,1% un vismaz 3 pacientiem vairāk dapagliflozīna 10 mg grupā, salīdzinot ar placebo.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

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

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

Pētījumā DAPA-HF netika saņemti pacientu ziņojumi par būtiskiem dzimumorgānu infekciju nevēlamiem notikumiem pacienti dapagliflozīna grupā un tika ziņots par vienu placebo grupā. Dapagliflozīna grupā nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā dzimumorgānu infekcijas dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, radās 7 (0,3 %) pacientiem, bet placebo grupā tādu blakusparādību nebija nevienam pacientam. Pētījumā DELIVER tika ziņots, ka vienam (< 0,1 %) pacientam katrā ārstēšanas grupā bija nopietni nevēlami dzimumorgānu infekcijas notikumi. Ārstēšanas pārtraukšana dzimumorgānu infekciju dēļ bija nepieciešama 3 (0,1 %) pacientiem dapagliflozīna grupā un nevienam pacientam placebo grupā.

Pētījumā DAPA-CKD dapagliflozīna grupā bija 3 (0,1%) pacienti ar smagiem nevēlamiem notikumiem “dzimumorgānu infekcijas”, bet placebo grupā tādu nebija. Dapagliflozīna grupā 3 (0,1%) pacientiem bija nevēlamie notikumi, kuru rezultātā dzimumorgānu infekciju dēļ tika pārtraukta terapija, bet placebo grupā tādu nebija. Ziņojumos par pacientiem bez diabēta netika minēti ne smagi nevēlamie notikumi “dzimumorgānu infekcijas”, ne nevēlamie notikumi, kuru rezultātā jāpārtrauc terapija dzimumorgānu infekciju dēļ.

Ir ziņots par fimozes/iegūtas fimozes gadījumiem vienlaikus ar dzimumorgānu infekcijām, un dažos gadījumos bija nepieciešama apgraizīšana.

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

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

Hipoglikēmija
Cukura diabēta klīniskajos pētījumos hipoglikēmijas biežums bija atkarīgs no katrā pētījumā izmantotās fona terapijas veida.

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

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

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

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

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

Pētījumā DAPA-HF būtiski hipoglikēmijas notikumi tika novēroti 4 (0,2%) pacientiem katrā (dapagliflozīna un placebo) grupā. Pētījumā DELIVER būtiskas hipoglikēmijas epizodes tika novērotas 6 (0,2%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 7 (0,2%) placebo grupā. Būtiskas hipoglikēmijas epizodes tika novērotas tikai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Pētījumā DAPA-CKD par būtisku hipoglikēmiju ziņoja 14 (0,7%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 28 (1,3%) pacientiem placebo grupā, un to novēroja tikai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Šķidruma zudums
13 pētījumu apvienotos drošuma datos par reakcijām, kas liecināja par šķidruma deficītu (tostarp ziņojumi par dehidratāciju, hipovolēmiju vai hipotensiju), tika ziņots 1,1% un 0,74% pacientu, kuri saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo; nopietnas reakcijas radās < 0,2% pacientu un vienlīdz bieži 10 mg dapagliflozīna un placebo lietotājiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā DECLARE tādu pacientu skaits, kuriem radās par hipovolēmiju liecinošas komplikācijas, terapijas grupās bija līdzsvarots – dapagliflozīna un placebo grupā bija attiecīgi 213 (2,5%) un 207 (2,4%) šādi pacienti. Nopietnas nevēlamās blakusparādības dapagliflozīna un placebo grupā tika

novērotas attiecīgi 81 (0,9%) un 70 (0,8%) pacientu. Terapijas grupu vecuma, diurētisko līdzekļu lietošanas, asinsspiediena un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKE-I)/ angiotensīna II 1. tipa receptoru blokatoru (ARB) lietotāju apakšgrupās šie sarežģītjumi bija labi līdzsvaroti. Pacientiem, kuriem terapijas sākumā aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m^2, dapagliflozīna grupā tika novērotas19 nopietnu nevēlamo blakusparādību epizodes, kas liecināja par hipovolēmiju, bet placebo grupā – 13 epizodes.

Pētījumā DAPA-HF par hipovolēmiju liecinoši notikumi radās 170 (7,2%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 152 (6,2%) pacientiem placebo grupā. Tādu pacientu, kam bija būtiski par hipovolēmiju liecinošu simptomu notikumi, dapagliflozīna grupā (23 [1,0%]) bija mazāk nekā placebo grupā (38 [1,6%]). Rezultāti bija līdzīgi neatkarīgi no cukura diabēta diagnozes pētījuma sākumā un sākotnējā aGFĀ. Pētījumā DELIVER pacientu skaits ar izteiktas hipovolēmijas simptomātiku bija 35 (1,1%) dapagliflozīna grupā un 31 (1,0%) pacientam placebo grupā.

Pētījumā DAPA-CKD notikumus, kas radīja aizdomas par šķidruma zudumu, novēroja 120 (5,6%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 84 (3,9%) pacientiem placebo grupā. Nopietnus simptomus, kas radīja aizdomas par šķidruma deficītu, novēroja 16 (0,7%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 15 (0,7%) pacientiem placebo grupā.

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

Pētījumā DAPA-HF DKA notikumi tika novēroti trīs dapagliflozīna grupas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un netika novērotas nevienam placebo grupas pacientam. Pētījumā DELIVER DKA epizodes novēroja diviem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu dapagliflozīna grupā un nevienam pacientam placebo grupā.

Pētījumā DAPA-CKD, ziņojumu par DKA dapagliflozīna grupā nebija, bet par to ziņoja 2 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu placebo grupā.

Urīnceļu infekcijas
13 pētījumu apvienotos drošuma datos par urīnceļu infekcijām, lietojot 10 mg dapagliflozīna, 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 standartetarpijas kursu; šo infekciju dēļ ārstēšana ar dapagliflozīnu bija jāpārtrauc reti. Šīs infekcijas biežāk novēroja sievietēm, un pacientiem, kam anamnēzē bija šādas infekcijas, bija lielāka infekcijas recidīva iespējamība.

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

Pētījumā DAPA-HF būtiski urīnceļu infekciju nevēlamie notikumi tika novēroti 14 (0,6%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 17 (0,7%) pacientiem placebo grupā. Nevēlamas blakusparādības, kuru rezultātā urīnceļu infekcijas dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, radās 5 (0,2%) pacientiem katrā (dapagliflozīna un placebo) grupā. Pētījumā DELIVER nopietni nevēlami urīnceļu infekcijas notikumi tika novēroti 41 (1,3%) pacientam dapagliflozīna grupā un 37 (1,2%) placebo grupā. Ārstēšanas pārtraukšana urīnceļu infekciju dēļ bija nepieciešama 13 (0,4%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 9 (0,3%) pacientiemm placebo grupā

Pētījumā DAPA-CKD smagi nevēlamie notikumi "urīnceļu infekcijas" bija 29 (1,3%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 18 (0,8%) pacientiem placebo grupā. 8 (0,4%) pacientiem dapagliflozīna grupā un 3 (0,1%) placebo grupā bija nevēlamie notikumi, kuru rezultātā urīnceļu infekciju dēļ tika pārtraukta terapija. Pacientu bez cukura diabēta skaits, kuri ziņoja par smagiem urīnceļu infekciju notikumiem vai notikumiem, kuru rezultātā urīnceļu infekciju dēļ tika pārtraukta terapija, bija līdzīgs

abās terapijas grupās: (6 [0,9%]) salīdzinot ar 4 [0,6%] ziņoja par smagiem nevēlamiem notikumiem, un 1 [0,1%], salīdzinot ar 0 par nevēlamiem notikumiem, kuru dēļ tika pārtraukta terapija, attiecīgi dapagliflozīna un placebo grupās).

Paaugstināts kreatinīna līmenis
Ar paaugstinātu kreatinīna līmeni saistītās blakusparādības bija grupētas (piemēram, samazināts nieru kreatinīna klīrenss, nieru darbības traucējumi, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs un samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums). Apvienotā 13 pētījumu drošuma grupā par šo reakciju grupu ziņoja 3,2% un 1,8% pacientu, kas saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo. Pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais eGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73m^2) par šo reakciju grupu ziņoja 1,3% un 0,8% pacientu, kas saņēma attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo. Šīs reakcijas biežāk bija pacientiem, kam sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 60 ml/min/1,73m^2 (18,5% 10 mg dapagliflozīna, salīdzinot ar 9,3% placebo).

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

Pētījumā DECLARE, kurā piedalījās arī gados vecāki pacienti un pacienti ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m^2), abās terapijas grupās aGFĀ ar laiku samazinājās. Dapagliflozīna grupā vidējais aGFĀ pēc 1 gada bija nedaudz mazāks, bet pēc 4 gadiem – nedaudz lielāks nekā placebo grupā.

Pētījumos DAPA-HF un DELIVER gan dapagliflozīna grupā, gan placebo grupā aGFĀ ar laiku samazinājās. Pētījumā DAPA-HF sākotnējais vidējā aGFĀ samazinājums bija -4,3 ml/min/1,73 m^2 dapagliflozīna grupā un -1,1 ml/min/1,73 m^2 placebo grupā. Pēc 20 mēnešiem aGFĀ izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu abās terapijas grupās bija līdzīgas: -5,3 ml/min/1,73 m^2 dapagliflozīna grupā un -4,5 ml/min/1,73 m^2 placebo grupā. Pētījumā DELIVER vidējā aGFĀ samazinājums vienā mēnesī bija -3,7 ml/min/1,73 m^2 dapagliflozīna grupā un -0,4 ml/min/1,73 m^2 placebo grupā. Pēc 24 mēnešiem aGFĀ izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma līmeni abās terapijas grupās bija līdzīgas: -4,2 ml/min/1,73 m^2 dapagliflozīna grupā un -3,2 ml/min/1,73 m^2 placebo grupā.

Pētījumā DAPA-CKD eGFĀ ar laiku samazinājās gan dapagliflozīna, gan placebo grupā. Sākotnējais (14. dienā) vidējā eGFĀ samazinājums bija -4,0 ml/min/1,73 m^2 dapagliflozīna grupā un -0,8 ml/min/1,73 m^2 placebo grupā. 28. mēnesī sākotnējais eGFĀ bija mainījies par -7,4 ml/min/1,73 m^2 dapagliflozīna grupā un -8,6 ml/min/1,73 m^2 placebo grupā.

Paediatriskā populācija

Dapagliflozīna drošuma profils, ko klīniskā pētījumā novēroja bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu (skatīt 5.1. apakšpunktu), bija līdzīgs tam, kuru novēroja pētījumos ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu, kas norādīta V pielikumā.

4.9. Pārdozēšana

Dapagliflozīns neizraisīja toksicitāti veseliem cilvēkiem, lietojot vienreizējas perorālas līdz 500 mg lielas devas (50 reižu lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu). Šiem pacientiem bija nosakāms glikozes līmenis urīnā ar devu saistītu laika periodu (vismaz 5 dienas 500 mg devai), un nebija ziņojumu par dehidratāciju, hipotensiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, kā arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz QTc intervālu. Hipoglikēmijas sastopamība bija līdzīga kā placebo.

Klīniskos pētījumos, kuros devas līdz 100 mg vienreiz dienā (10 reižu lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu) lietoja divas nedēļas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, hipoglikēmijas sastopamība bija nedaudz lielāka nekā lietojot placebo un nebija atkarīga no devas. Blakusparādību, tajā skaitā arī dehidratācijas vai hipotensijas, biežums bija līdzīgs, kā lietojot placebo, un nekonstatēja klīniski nozīmīgas ar devu saistītas laboratorisko raksturlielumu, tostarp elektrolītu un nieru darbību raksturojošu biomarķieru līmeņa pārmaiņas serumā.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, nātrija-glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2) inhibitors, ATĶ kods: A10BK01.

Darbības mehānisms

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

Dapagliflozīna izraisītā SGLT2 inhibīcija proksimālajā nieru kanāliņā samazina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta un vienlaikus samazina arī nātrija reabsorbciju, panākot glikozes izvadīšanu ar urīnu un osmotisko diurēzi. Ar šī mehānisma palīdzību dapagliflozīns pastiprina nātrija nonākšanu distālajos kanāliņos, kas sekmē tubuloglomerulāro atgriezenisko saiti un samazina spiedienu glomerulā. Kopā ar osmotisko diurēzi šī iedarbība mazina tilpumpārslodzi, pazemina asinsspiedienu un samazina priekšslodzi un pēcslodzi, un šī ietekme var labvēlīgi ietekmēt sirds remodelāciju un diastolisko funkciju un saglabāt nieru funkcijas. Kā pierādīts pētījumos DAPA-HF, DELIVER un DAPA-CKD, dapagliflozīna labvēlīgā ietekme uz sirdi un nierēm nav atkarīga tikai no tā hipoglikemizējošās ietekmes un izpaužas ne tikai pacientiem ar cukura diabētu. Papildus ietekme ir hematokrīta paaugstināšanās un ķermeņa masas samazināšanās.

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. Tādēļ iespēja, ka dapagliflozīns izraisīs hipoglikēmiju personām ar normālu glikozes līmeni asinīs , ir maza. Dapagliflozīns neietekmē normālu endogēnu glikozes veidošanos, reaģējot uz hipoglikēmiju. Dapagliflozīns darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. Dapagliflozīna klīniskajos pētījumos novēroja bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeļa (HOMA bēta šūnas) vērtējuma uzlabošanos.

SGLT2 ekspresija ir selektīva un notiek tikai nierēs. Dapagliflozīns nenomāc citus glikozes transportproteīnus, kas ir nozīmīgi glikozes transportam perifēros audos, un tas ir > 1400 reižu selektīvāks pret SGLT2 nekā pret SGLT1, kas ir galvenais zarnās esošais transportproteīns, kas nodrošina glikozes absorbciju.

Farmakodinamiskā ietekme

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 ekskrēciju novēroja pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot dapagliflozīnu pa 10 mg dienā līdz diviem gadiem ilgi.

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

2. tipa cukura diabēts

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

Četrpadsmit dubultmaskētus, randomizētus, kontrolētus klīniskos pētījumus veica 7056 pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lai novērtētu Forxiga glikēmisko efektivitāti un drošumu; 4737 pacientus šajos pētījumos ārstēja ar dapagliflozīnu. Divpadsmit pētījumos ārstēšanas perioda ilgums bija 24 nedēļas, astoņiem pētījumiem bija no 24 līdz 80 nedēļām ilgs ilgtermiņa pagarinājums (līdz kopējam pētījuma ilgumam 104 nedēļas), vienā pētījumā ārstēšanas perioda ilgums bija 28 nedēļas, un viens pētījums bija 52 un 104 nedēļu ilgs ar 52 nedēļas ilgu pagarinājumu (pētījuma kopējais ilgums bija 208 nedēļas). Vidējais diabēta ilgums bija no 1,4 līdz 16,9 gadiem. Piecdesmit procentiem (50%) bija viegli nieru darbības traucējumi, un 11% bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi. Piecdesmit viens procents (51%) pacientu bija vīrieši, 84% bija baltās rases pārstāvji, 8% bija aziāti, 4% bija melnādainie un 4% bija citu rasu pārstāvji. Astoņdesmit vienam procentiem (81%) pacientu ķermeņa masas indekss (ĶMI) bija ≥ 27. Pacientiem ar nepietiekami kompensētu 2. tipa cukura diabētu un hipertensiju tika veikti arī divi 12 nedēļu, placebo kontrolēti pētījumi.

Lai noteiktu dapagliflozīna ietekmi uz kardiovaskulārām un nieru komplikācijām, 10 mg dapagliflozīna un placebo darbība 17 160 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pierādītu kardiovaskulāru slimību vai bez tās tika salīdzināta kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (DECLARE).

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

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

2. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF[a]) placebo kontrolētā pētījumā, lietojot dapagliflozīnu monoterapijas veidā.

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

[a]LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).
[b]Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.
[c]Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.
*p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo.
§ Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu pārbaudes procedūru rezultātā sekundāriem vērtētiem raksturlielumiem.

Papildterapijas kombinācija
52 nedēļas ilgā ar aktīvu līdzekli kontrolētā līdzvērtīguma pētījumā (ar 52 un 104 nedēļu ilgiem pagarinājuma periodiem) Forxiga vērtēja kā papildterapiju metformīnam, salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (glipizīdu), lietojot to papildus metformīnam pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c > 6,5% un ≤ 10%). Rezultāti liecināja par līdzīgu vidējo HbA1c samazinājumu no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai, salīdzinot ar glipizīdu, tādējādi apliecinot līdzvērtīgumu (3. tabula). 104. nedēļā pielāgotās vidējās HbA1c pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, dapagliflozīna un glipizīda grupā bija attiecīgi -0,32% un -0,14%. 208. nedēļā pielāgotās vidējās HbA1c pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, dapaglifozīna 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 piedzīvojusi vismaz vienu hipoglikēmijas gadījumu, salīdzinot ar glipizīdu ārstēto grupu (attiecīgi 40,8%, 47,0% un 50,0% pacientu). Pacientu daļa, kas 104. un 208. nedēļā turpināja piedalīties pētījumā, bija 56,2% un 39,7%ar dapagliflozīnu ārstētajā grupā un 50,0% un 34,6 ar glipizīdu ārstētajā grupā.

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

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

[a]LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums.
[b]Randomizētie un ārstētie pacienti, kam veikts efektivitātes mērījums pētījuma sākumā un vismaz vienreiz vēlāk.
[c]Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.
[d]Līdzvērtīgs glipizīdam + metformīnam.
*p vērtība < 0,0001.

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

HbA1c samazinājums, ko novēroja 24. nedēļā, papildterapijas pētījumos (glimepirīds un insulīns) saglabājās līdz 48. nedēļai (lietojot glimepirīdu) un līdz 104. nedēļai (lietojot insulīnu). 48. nedēļā, lietojot papildus sitagliptīnam (ar vai bez metformīna), pielāgotās vidējās pārmaiņas no sākotnējā rādītāja attiecīgi 10 mg dapagliflozīna un placebo grupai bija -0,30% un 0,38%. Pētījumā par papildterapiju metformīnam HbA1c samazinājums saglabājās līdz 102. nedēļai (-0,78% un 0,02% pielāgotās vidējās pārmaiņas no sākotnējā rādītāja attiecīgi 10 mg un placebo grupai). 104. nedēļā, lietojot insulīnu (papildus lietojot vai nelietojot perorālos glikozes līmeni pazeminošos līdzekļus), pielāgotais vidējais HbA1c samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, dapagliflozīna 10 mg devas un placebo grupā, bija attiecīgi -0,71% un -0,06%. Pacientiem, kurus ārstēja ar 10 mg lielām dapagliflozīna devām, pēc 48 un 104 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, saglabājās stabila insulīna dienas deva, kas bija vidēji 76 SV. Placebo grupā pēc 48 un 104 nedēļām insulīna dienas deva bija palielinājusies vidēji par attiecīgi 10,5 SV un 18,3 SV (vidējā dienas deva bija attiecīgi 84 SV un 92 SV). Pacientu daļa, kas 104. nedēļā turpināja piedalīties pētījumā, bija 72,4% ar 10 mg lielām dapagliflozīna devām ārstētajā grupā un 54,8% grupā, kas saņēma placebo.

4. tabula. 24 nedēļu (LOCF[a]) placebo kontrolētu pētījumu rezultāti, lietojot dapagliflozīnu papildus metformīnam vai sitagliptīnam (ar vai bez metformīna)

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

[1]Metformīns ≥ 1500 mg dienā;
[2]sitagliptīns 100 mg dienā.
[a]LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).
[b]Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz dienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.
[c]Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.
*p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.
**p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.

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

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

[1] Glimepirīds 4 mg dienā;
[2] metformīns (tūlītējas vai ilgstošas iedarbības forma) ≥ 1500 mg dienā kopā ar maksimālo panesamo sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, kam jāatbilst vismaz pusei minimālās devas vismaz astoņas nedēļas pirms pacienta iekļaušanas.
[a] Randomizētie un ārstētie pacienti, kam noteikts sākuma rādītājs un vismaz viens vēlāk noteikts rādītājs.
[b] 1. un 2. slejā HbA1c analizēts, izmantojot LOCF (skatīt d zemteksta piezīmi); 3. un 4. slejā HbA1c analizēts, izmantojot LRM (skatīt e zemteksta piezīmi).
c Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.
[d] LOCF – pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).
[e] LRM – Longitudināla atkārtotu mērījumu rezultātu analīze.
*p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo kopā ar perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm.

6. tabula. 24. nedēļas rezultāti (LOCF[a]) placebo kontrolētā pētījumā, lietojot dapagliflozīnu kombinācijā ar insulīnu (atsevišķi vai kopā ar perorāliem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem)

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

[a]LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms pirmās insulīna devas palielināšanas, ja tā nepieciešama, vai šajā dienā).
[b]Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.
[c]Mazākā vidējā kvadrāta vērtība pielāgota sākotnējai vērtībai un tiek lietots perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.
*p vērtība < 0,0001, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.
**p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + insulīns ± perorāls glikozes līmeni pazeminošs līdzeklis.
[1]Insulīna (tostarp īslaicīgas darbības, vidēji ilgas darbības un bazālā insulīna) devas palielināšana bija atļauta tikai tad, ja pacienti atbilda iepriekš definētiem kritērijiem par glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā.
[2]Piecdesmit procenti pacientu pētījuma sākumā saņēma insulīna monoterapiju; 50% saņēma 1 vai 2 perorālos glikozes līmeni pazeminošos līdzekļus papildus insulīnam: no šīs grupas 80% saņēma tikai metformīnu, 12% saņēma metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, un pārējie saņēma citus perorālos glikozes līmeni pazeminošos līdzekļus.

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

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

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

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

[a]LOCF: pēdējais iepriekš veiktais novērojums (pirms akūtas terapijas pacientiem, kam tā veikta).
[b]Visi randomizētie pacienti, kuri lietoja vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu īslaicīgajā dubultmaskētajā periodā.
[c]Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, pielāgota sākotnējai vērtībai.
*p vērtība < 0,0001

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

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

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

QD= vienreiz dienā, QW= vienreiz nedēļā, N=pacientu skaits, TI= ticamības intervāls
[a]Pielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem, ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA1c apakšgrupu (< 9,0% vai ≥ 9,0%), nedēļu, un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovariantu.
*p < 0,001, **p < 0,01.
Visas p vērtības ir atbilstoši kardinalitātei koriģētas p vērtības.
Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

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

10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja būtiski lielāku glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā pazeminājumu 28. nedēļā: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), salīdzinot ar -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) dapagliflozīnam monoterapijā (p < 0,001) un -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) eksenatīdam monoterapijā (p < 0,001).

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

Glikozes līmenis pēc ēšanas
Ārstēšana ar 10 mg dapagliflozīna papildus glimepirīdam izraisīja statistiski ticamu glikozes līmeņa pazemināšanos 2 stundas pēc ēšanas pēc 24 nedēļām, un šis pazeminājums saglabājās līdz 48. nedēļai.

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

10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja būtiski lielāku glikozes līmeņa 2 stundas pēc ēšanas pazeminājumu 28. nedēļā, salīdzinot ar katra atsevišķā medikamenta monoterapiju.

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

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

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

24 nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās 182 personas ar diabētu un kurā vērtēja ķermeņa uzbūvi, izmantojot duālās enerģijas rentgena absorbciometriju (DXA), tika pierādīts, ka 10 mg dapagliflozīna kopā ar metformīnu, salīdzinot ar placebo plus metformīns, samazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku masu vairāk nekā audus vai šķidruma zudumu, vērtējot pēc DXA mērījumiem. Magnētiskās rezonanses attēlveidošanas apakšpētījumā tika konstatēts, ka, veicot ārstēšanu ar Forxiga 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, samazinājās par -3,7 mmHg un diastoliskais asinsspiediens par -1,8 mmHg, salīdzinot ar sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos par -0,5 mmHg un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par -0,5 mmHg placebo grupās 24. nedēļā. Līdzīgu pazemināšanos novēroja līdz pat 104 nedēļām.

10 mg dapagliflozīna un ilgstošas darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja ievērojami lielāku sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu 28. nedēļā (-4,3 mmHg), salīdzinot ar dapagliflozīnu monoterapijā (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) un ilgstošas darbības eksenatīdu monoterapijā (-1,2 mmHg, $p<0.01$).

Divos 12 nedēļu, placebo kontrolētos pētījumos kopumā 1062 pacienti ar nepietiekami kompensētu 2. tipa cukura diabētu un hipertensiju (neskatoties uz iepriekšēju stabilu AKE-I vai ARB terapiju vienā pētījumā un AKE-I vai ARB un viena papildu antihipertensīvā līdzekļa lietošanu otrā pētījumā) tika ārstēti ar 10 mg dapagliflozīna vai placebo. Abu pētījumu 12. nedēļā 10 mg dapagliflozīna un parasti lietotās pretdiabēta zāles nodrošināja HbA1c pazemināšanos un pazemināja pēc placebo koriģēto sistolisko asinsspiedienu vidēji par attiecīgi 3,1 un 4,3 mmHg.

Īpašā pētījumā par diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m^2 tika novērots, ka ārstēšana ar dapagliflozīnu 24. nedēļā izraisīja asinsspiediena sēdus stāvoklī pazeminājumu: -4,8 mmHg, salīdzinot ar -1,7 mmHg placebo (p < 0,05).

Glikēmijas kontrole pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem HNS 3A (aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m^2)
Dapagliflozīna efektivitāte tika vērtēta īpašā pētījumā par diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m^2, kuru glikēmijas kontrole parastās aprūpes ietvaros bija neatbilstoša. Ārstēšana ar dapagliflozīnu radīja HbA1c pazemināšanos un ķermeņa masas samazināšanos, salīdzinot ar placebo (9. tabula).

9. tabula. 24 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta pētījuma rezultāti par dapagliflozīna lietošanu diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m^2

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

[a] Metformīns vai metformīna hidrohlorīds ietilpa parastajā aprūpē attiecīgi 69,4% un 64,0% pacientu dapagliflozīna un placebo grupās.
[b] Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, kas pielāgota sākotnējai vērtībai.
[c] Atvasināts no mazākās vidējā kvadrāta vērtības, kas pielāgota sākotnējai vērtībai
[*] p<0,001

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

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

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

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

Pētījuma sākumā 10,0% pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja. Vidējais aGFĀ bija 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4% pacientu aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m^2, bet 30,3% pacientu bija mikro- vai makroalbuminūrija (AKAU attiecīgi no ≥ 30 līdz ≤ 300 mg/g vai > 300 mg/g).

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

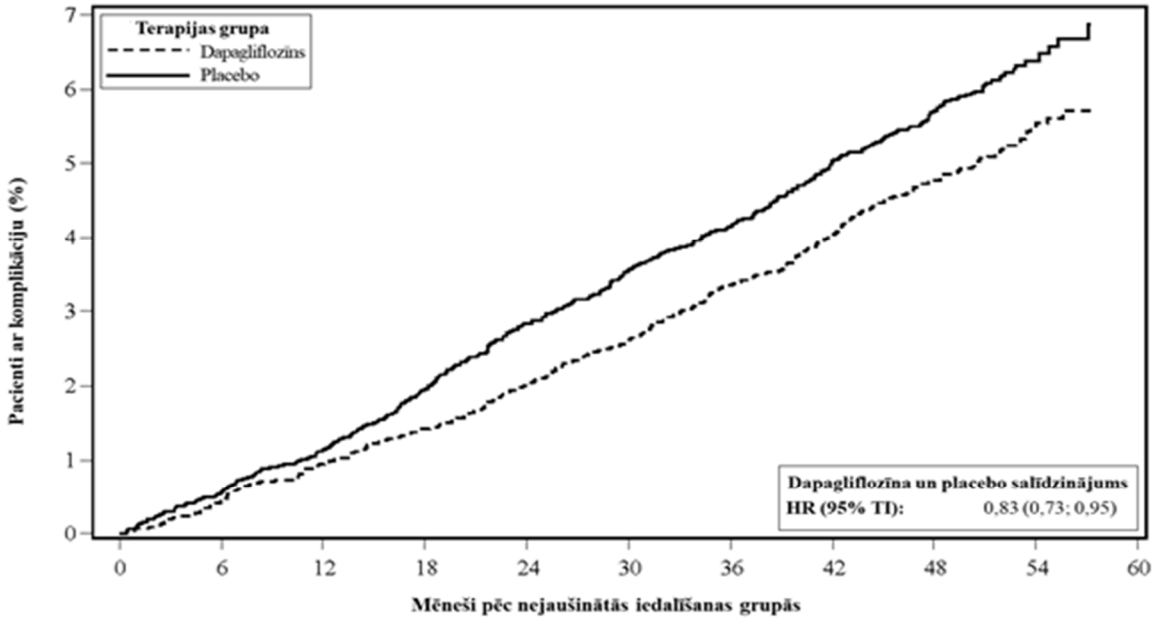
Primārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai komplikācijai no saliktā mērķa kritērija, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, miokarda infarkts vai išēmisks insults (MACE), un laiks līdz pirmajai komplikācijai no saliktā mērķa kritērija, ko veidoja ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija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

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

Sirds mazspēja vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve
Vērtējot spēju novērst salikto mērķa kritēriju, ko veidoja ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, 10 mg dapagliflozīna bija pārāki par placebo (1. attēls). Atšķirību starp terapijas grupām noteica galvenokārt ietekme uz ar sirds mazspēju saistīto hospitalizāciju, bet ietekme uz kardiovaskulāru cēloņu izraisīto mirstību terapijas grupās neatšķīrās (2. attēls).

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

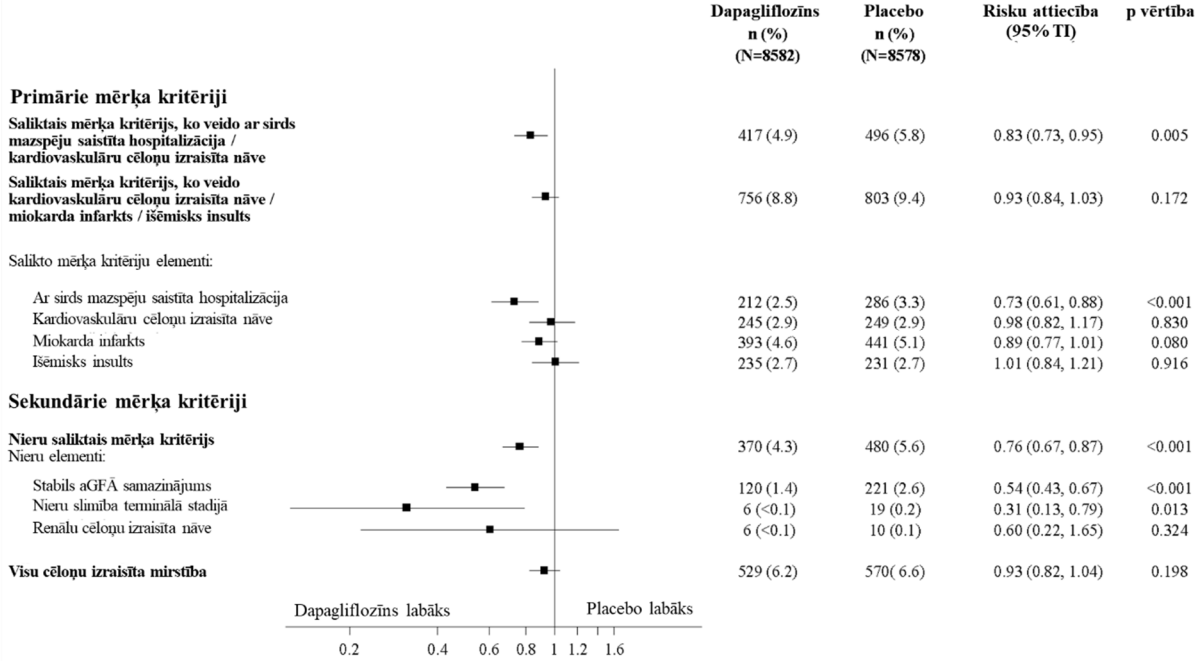
1. attēls. Laiks līdz pirmajai ar sirds mazspēju saistītai hospitalizācijai vai kardiovaskulāru cēloņu izraisītai nāvei



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

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

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



Salikto nieru mērķa kritēriju veidoja šādi elementi – stabils pierādīts aGFĀ samazinājums par ≥ 40% līdz aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m^2 un/vai nieru slimība terminālā stadijā (dialīze ≥ 90 dienas vai nieres transplantācija, stabils pierādīts aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m^2), un/vai nieru vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve.
p vērtības ir abpusējas. Sekundārajam mērķa kritērijam un atsevišķajiem mērķa kritēriju elementiem norādītas nominālās p vērtības. Laiks līdz pirmajai komplikācijai tika analizēts ar Koksa proporcionālo risku modeli. Pirmās komplikācijas gadījumu skaits atsevišķo elementu gadījumā ir katra elementa pirmās komplikācijas gadījumu patiesais skaits, tādēļ atsevišķo elementu summa neatbilst komplikāciju skaitam saliktajā mērķa kritērijā.
TI – ticamības intervāls.

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

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

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

Sirds mazspēja

Pētījums DAPA-HF: sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju (KKIF ≤ 40%)
Pētījums *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF; Dapagliflozīns un nevēlamu iznākumu profilakse pacientiem ar sirds mazspēju) bija starptautisks, daudzcentrisks, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (II-IV funkcionālā klase pēc *New York Heart Association* [NYHA] klasifikācijas) un samazinātu izsviedes frakciju (kreisā kambara izsviedes frakcija [KKIF] ≤ 40%) un kura mērķis bija

noteikt dapagliflozīna ietekmi uz kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves un sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumu sastopamību salīdzinājumā ar placebo, pētāmās zāles pievienojot parastajai pamatterapijai.

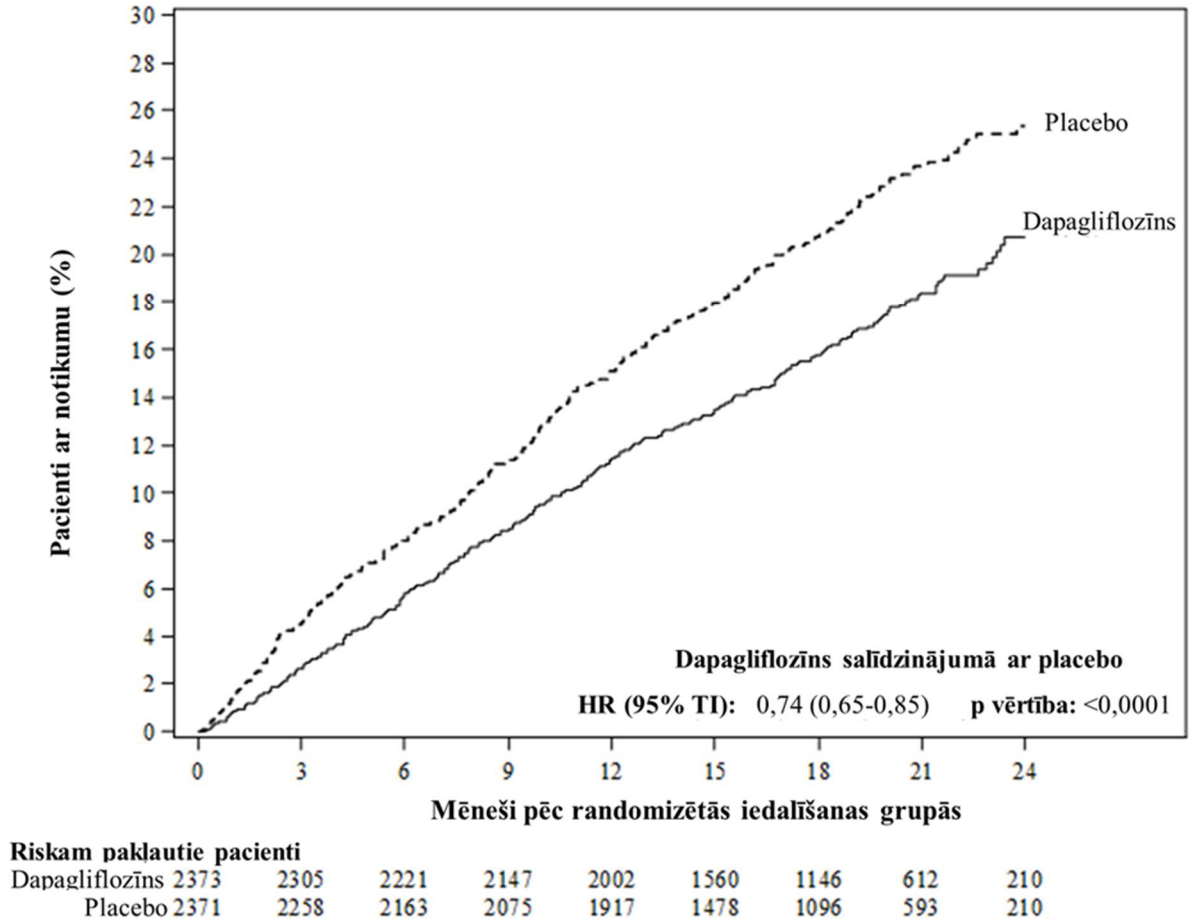
No 4744 pētījumā iesaistītajiem pacientiem 2373 pacienti tika randomizēti 10 mg dapagliflozīna grupā, bet 2371 pacients – placebo grupā, un pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 18 mēneši. Pētījuma populācijā vidējais vecums bija 66 gadi, 77% bija vīrieši.

Pētījuma sākumā 67,5% pacientu bija II klases, 31,6% pacientu – III klases un 0,9% pacientu - IV klases sirds mazspēja pēc *NYHA* klasifikācijas; KKIF mediāna bija 32%; 56% sirds mazspējas gadījumu bija ar išēmisku, 36% gadījumu – ar neišēmisku, bet 8% gadījumu – ar nezināmu etioloģiju. Katrā terapijas grupā 42% pacientu anamnēzē bija 2. tipa cukura diabēts, un 2. tipa cukura diabēta diagnoze, pamatojoties uz HbA1c ≥ 6,5% atradi laikā, kad pacienti tika iesaistīti pētījumā un randomizēti iedalīti grupās, tika noteikta vēl papildu 3% pacientu abās grupās. Pacienti saņēma parasto terapiju; 94% pacientu lietoja AKE-I, ARB vai angiotensīna receptora-neprilizīna inhibitoru (ARNI, 11%), 96 % - bēta blokatoru, 71% - minerālkortikoīdu receptora anatagonistu (MRA), 93% - diurētisku līdzekli, bet 26% pacientu bija implantēta ierīce (ar defibrilatora funkciju).

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem pētījuma iesaistīšanas periodā aGFĀ bija ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. Vidējais aGFĀ bija 66 ml/min/1,73 m^2; 41% pacientu aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m^2, bet 15% pacientu tas bija < 45 ml/min/1,73 m^2.

Kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve un sirds mazspējas pastiprināšanās
Dapagliflozīns bija pārāks par placebo, novēršot primāro salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāro cēloņu izraisīta nāve, ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija un ar sirds mazspēju saistīts neatliekams ārsta apmeklējums (HR 0,74 [95% TI: 0,65-0,85], p < 0,0001). Šī ietekme tika novērota agri un saglabājās visā pētījuma laikā (3. attēls).

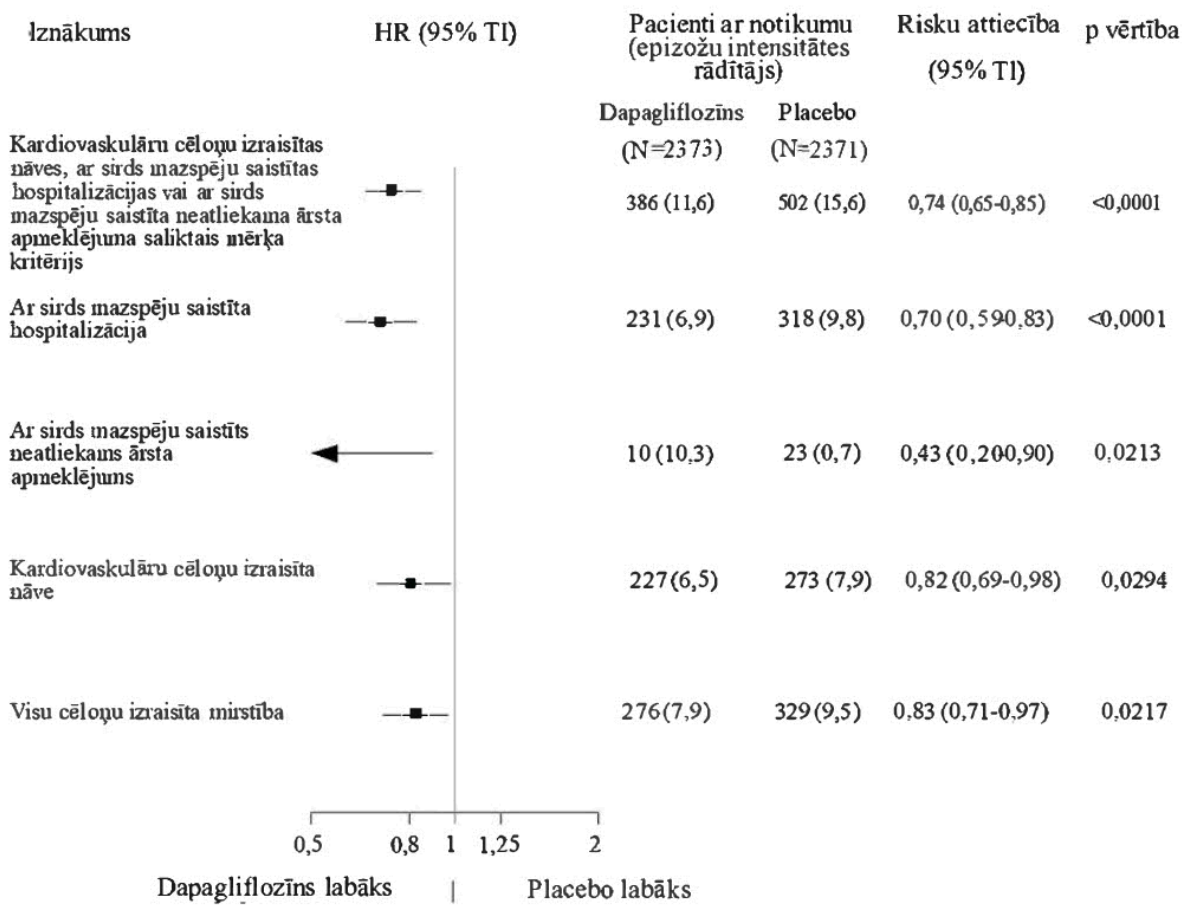
3. attēls. Laiks līdz pirmajai saliktā mērķa kritērija – kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, ar sirds mazspēju saistītas hospitalizācijas vai ar sirds mazspēju saistīta neatliekama ārsta apmeklējuma – epizodei



Ar sirds mazspēju saistīts neatliekams ārsta apmeklējums tika definēts kā neatliekams, iepriekš neieplānots ārsta veikts novērtējums, piemēram, neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā, kura gadījumā sirds mazspējas pastiprināšanās dēļ bija nepieciešama ārstēšana (kas nebija tikai perorālo diurētisko līdzekļu devas palielināšana).
Riskam pakļautie pacienti ir riskam pakļauto pacientu skaits perioda sākumā.

Novērotais terapijas efekts bija saistīts ar ietekmi uz visiem trīs primārā saliktā mērķa kritērija individuālajiem komponentiem (4. attēls). Ar sirds mazspēju saistītu neatliekamu ārsta apmeklējumu bija maz.

4. attēls. Terapijas ietekme uz primāro salikto mērķa kritēriju, tā komponentiem un visu cēloņu izraisīto mirstību



Ar sirds mazspēju saistīts neatliekams ārsta apmeklējums tika definēts kā neatliekams, iepriekš neieplānots ārsta veikts novērtējums, piemēram, neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā, kura gadījumā sirds mazspējas pastiprināšanās dēļ bija nepieciešama ārstēšana (kas nebija tikai perorālo diurētisko līdzekļu devas palielināšana).
Pirmo saliktā mērķa kritērija individuālo komponentu notikumu skaits ir patiesais pirmo notikumu skaits katram komponentam, un nesummē notikumu skaitu saliktajā mērķa kritērijā.
Notikumu sastopamības intensitātes rādītājs ir to pētījuma dalībnieku skaits, kuriem radās notikums, uz novērošanas 100 pacientgadiem.
p vērtības individuālajiem komponentiem un visu cēloņu izraisītajai mirstībai ir nominālas.

Dapagliflozīns arī samazināja ar sirds mazspēju saistīto hospitalizācijas (pirmreizējās un atkārtotu) epizožu un kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves gadījumu kopējo skaitu; dapagliflozīna grupā bija 567 gadījumi, bet placebo grupā – 742 gadījumi (rašanās biežumu attiecība 0,75 [95% TI: 0,65-0,88]; p=0,0002).

Dapagliflozīna terapijas labvēlīgā ietekme tika novērota gan sirds mazspējas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, gan sirds mazspējas pacientiem bez tā. Dapagliflozīns samazināja kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves un sirds mazspējas pastiprināšanās biežuma pirmāro salikto mērķa kritēriju, un pacientiem ar cukura diabētu attiecīgais HR bija 0,75 (95% TI: 0,63-0,90), bet pacientiem bez cukura diabēta – 0,73 (95% TI: 0,60-0,88).

Dapagliflozīna terapijas labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju salīdzinājumā ar placebo bija saskanīga arī visās galvenajās apakšgrupās, tostarp pēc vienlaikus saņemtās sirds mazspējas terapijas, nieru darbības (aGFĀ), vecuma, dzimuma un reģiona.

Pacientu ziņotie iznākumi – sirds mazspējas simptomi
Dapagliflozīna terapijas ietekme uz sirds mazspējas simptomiem tika noteikta ar Kanzasas kardiomiopātijas aptaujas kopējo simptomu skalu (KCCQ-TSS, *Total Symptom Score of Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), kas ļauj kvantitatīvi vērtēt sirds mazspējas simptomu, tostarp stipra noguruma, perifēriskās tūskas, aizdusas un ortopnojas, biežumu un smaguma pakāpi. Novērtējums šai skalā ir no 0 līdz 100, un lielāks punktu skaits atbilst labākam veselības stāvoklim.

Salīdzinājumā ar placebo dapagliflozīna terapija panāca statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku labvēlīgu ietekmi uz sirds mazspējas simptomiem, nosakot to ar KCCQ-TSS punktu skaita izmaiņām 8. mēnesī salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (*win* attiecība 1,18 [95% TI: 1,11-1,26]; p < 0,0001). Šo ietekmi uz rezultātiem nodrošināja iedarbība gan uz simptomu rašanās biežumu, gan simptomu slogu. Labvēlīgā ietekme tika novērota gan mazinot sirds mazspējas simptomu mazināšanās, gan kā mazāka sirds mazspējas simptomu pastiprināšanos.

Analīzē par pacientiem ar atbildes reakciju pret terapiju salīdzinājumā ar placebo grupu dapagliflozīna grupā bija lielāks to pacientu īpatsvars, kuriem laikā no pētījuma sākuma līdz 8. mēnesim tika panākta klīniska būtiska vērtējuma uzlabošanās KCCQ-TSS skalā, kas bija definēta kā uzlabojums par 5 vai vairāk punktiem. Pacientu īpatsvars ar klīniski nozīmīgu stāvokļa pasliktināšanos, kas definēts kā 5 punkti vai vairāk, bija mazāks dapagliflozīna terapijas grupā, salīdzinot ar placebo. Dapagliflozīna grupā novērotā labvēlīgā ietekme saglabājās arī tad, ja lielākajām klīniski būtiskajām izmaiņām tika piemērotas daudz konservatīvākas robežvērtības (10. tabula).

10. tabula. To pacientu skaits un īpatsvars, kuriem saskaņā ar KCCQ-TSS vērtējumu pēc 8 mēnešiem tika novērota klīniski būtiska simptomu mazināšanās vai pastiprināšanās

Izmaiņas pēc 8 mēnešiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu:	**Dapagliflozīns 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Simptomu mazināšanās	**n (%) ar mazināšanos[b]**	**n (%) ar mazināšanos[b]**	**Izredžu attiecība[c] (95% TI)**	**p vērtība[f]**
par ≥ 5 punktiem	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06-1,22)	0,0002
par ≥ 10 punktiem	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05-1,22)	0,0018
par ≥ 15 punktiem	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01-1,19)	0,0300
Simptomu pastiprināšanās	**n (%) ar pastiprināšanos[d]**	**n (%)ar pastiprināšanos[d]**	**Izredžu attiecība[e] (95% TI)**	**p vērtība[f]**
par ≥ 5 punktiem	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78-0,89)	<0,0001
par ≥ 10 punktiem	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79-0,92)	<0,0001

[a] To pacientu skaits, par kuriem bija iegūts novērtējums KCCQ-TSS skalā vai kas bija nomiruši laikā līdz 8 mēnešiem.
[b] To pacientu skaits, kuriem tika novērota simptomu mazināšanās par vismaz 5, 10 vai 15 punktiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu. Pacienti, kuri nomira pirms norādītā laika punkta, tiek ieskaitīti to pacientu grupā, kam nebija simptomu mazināšanās.
[c] Vērtējot simptomu mazināšanos, izredžu attiecība > 1 liecina par labu 10 mg dapagliflozīna grupai.
[d] To pacientu skaits, kuriem tika novērota simptomu pastiprināšanās par vismaz 5 vai 10 punktiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu. Pacienti, kuri nomira pirms norādītā laika punkta, tiek ieskaitīti to pacientu grupā, kam bija simptomu pastiprināšanās.
[e] Vērtējot simptomu pastiprināšanos, izredžu attiecība < 1 liecina par labu 10 mg dapagliflozīna grupai.
[f] p vērtības ir nominālas.

Nefropātija
Pētījumā bija daži nieru saliktā mērķa kritērija (apstiprināta stabila aGFĀ mazināšanās par ≥ 50%, nieru slimība terminālā stadijā vai nieru cēloņu izraisīta nāve) notikumi; to rašanās biežums dapagliflozīna grupā bija 1,2%, bet placebo grupā – 1,6%.

Pētījums DELIVER: sirds mazspēja ar kreisā kambara izsviedes frakciju > 40%
Pētījums *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER; Dapagliflozīna vērtēšana pacientu ar saglabātas izsviedes frakcijas sirds mazspēju dzīves pagarināšanai) bija starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās pacienti, kuru vecums bija ≥ 40 gadi un kam bija sirds mazspēja (II-IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) ar KKIF > 40% un apstiprināta strukturāla sirds slimība, lai noskaidrotu dapagliflozīna ietekmi, salīdzinot ar placebo, uz kardiovaskulāras nāves un sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamību.

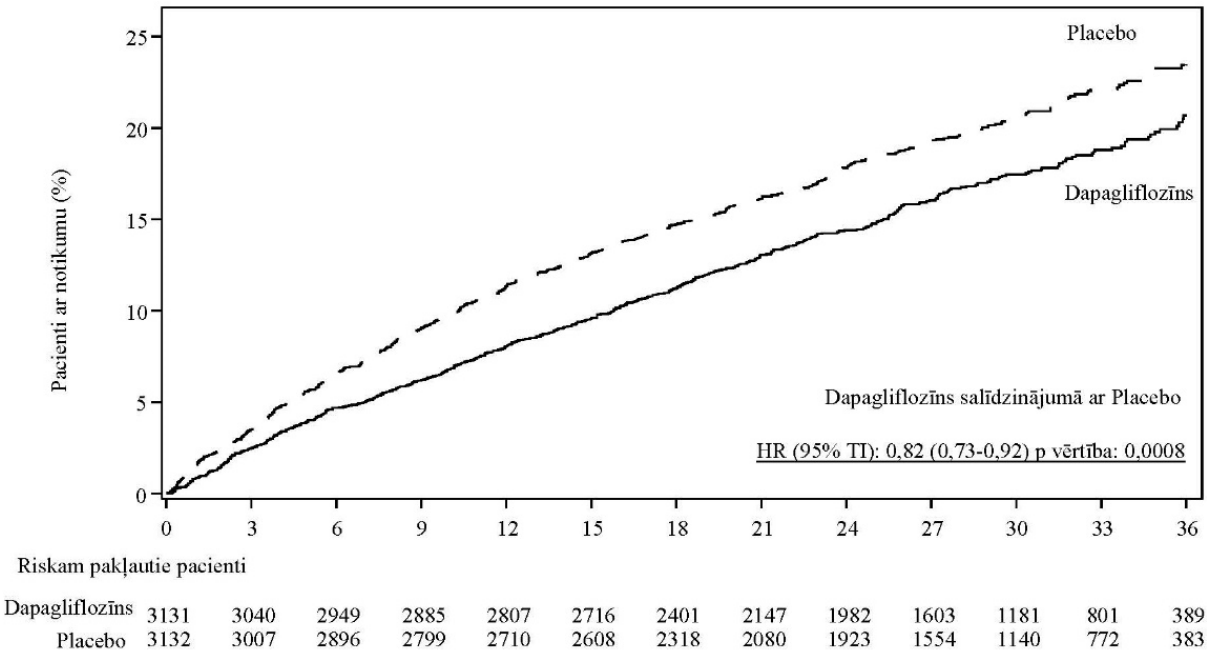
No 6263 pacientiem 3131 tika randomizēts 10 mg dapagliflozīna saņemšanai un 3132 – placebo, pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 28 mēneši. Pētījumā piedalījās 654 (10%) pacienti ar subakūtu sirds mazspēju (definēti kā randomizēti hospitalizācijas laikā sirds mazspējas dēļ vai 30 dienu laikā pēc izrakstīšanas). Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 72 gadi, 56% bija vīrieši.

Pētījuma sākumā 75% pacientu atbilda II funkcionālai klasei pēc NYHA klasifikācijas, 24% - III un 0,3% - IV. KKIF mediāna bija 54%, 34% pacientu KKIF bija ≤ 49%, 36% KKIF bija 50-59% un 30% KKIF bija ≥ 60%. Katrā ārstēšanas grupā 45% anamnēzē bija 2. tipa cukura diabēts. Sākotnējā ārstēšana ietvēra AKE-I/ARB/ARNI (77%), bēta blokatorus (83%), diurētiskus līdzekļus (98%) un MRA (43%).

Vidējais aGFĀ bija 61 ml/min/1,73 m^2, 49% pacientu aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m^2, 23% aGFĀ bija < 45 ml/min/1,73 m^2, un 3% aGFĀ bija < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozīns bija pārāks par placebo, samazinot sastopamību primārajam saliktajam mērķa kritērijam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ, kā arī neplānotu un steidzamu vizīti pie ārsta sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ HR 0,82 [95% TI: 0,73-0,92]; p=0,0008) (5. attēls).

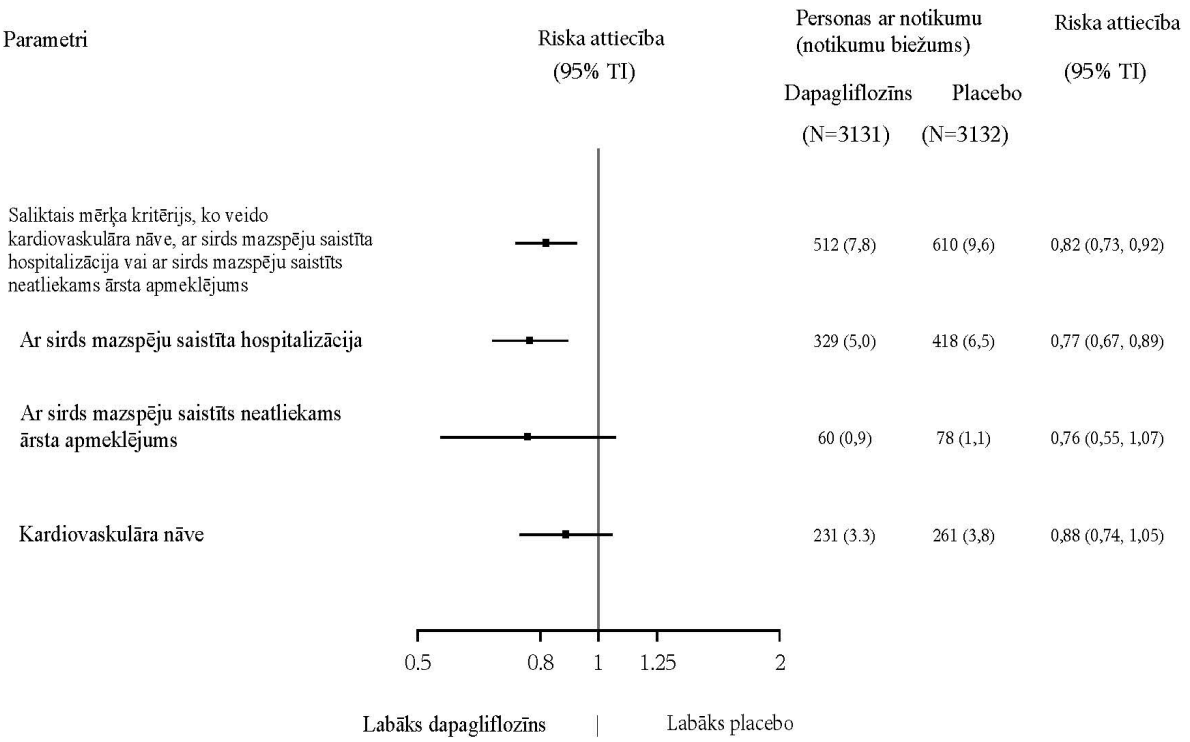
5. attēls. Laiks līdz pirmajam saliktā mērķa kritērija notikumam: kardiovaskulārai nāvei, hospitalizācijai sirds mazspējas dēļ, vai neplānotai un steidzamai vizītei pie ārsta sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ



Ar sirds mazspēju saistīts neatliekams ārsta apmeklējums tika definēts kā neatliekams, neplānots ārsta veikts izmeklējums, piemēram, neatliekamās palīdzības nodaļā, kura laikā bija jāārstē sirds mazspējas pastiprināšanās (citā veidā nekā tikai palielinot iekšķīgi lietojamu diurētisku līdzekļu devu).
Riskam pakļautie pacienti ir riskam pakļautie pacienti perioda sākumā.

6. attēlā parādīts primārā saliktā mērķa kritērija trīs sastāvdaļu ieguldījums ārstēšanas rezultātā.

6. attēls. Ārstēšanas ietekme uz primāro salikto mērķa kritēriju un tā sastāvdaļām



Ar sirds mazspēju saistīts neatliekams ārsta apmeklējums tika definēts kā steidzams, neplānots ārsta veikts izmeklējums, piemēram, neatliekamās palīdzības nodaļā, kura laikā bija jāārstē sirds mazspējas pasliktināšanās (citā veidā nekā tikai palielinot iekšķīgi lietojamu diurētisku līdzekļu devu).
Pirmo saliktā mērķa kritērija individuālo elementu notikumu skaits ir patiesais pirmo notikumu skaits katram elementam, un nesummē notikumu skaitu saliktajā mērķa kritērijā.
Notikumu sastopamības intensitātes rādītājs ir to pētījuma dalībnieku skaits, kuriem radās notikums, uz novērošanas 100 pacientgadiem.
Kardiovaskulāra nāve, kas šeit iekļauta primārā mērķa kritērija sastāvā, tika pārbaudīta arī formālu 1. tipa kļūdu kontrolē kā sekundārais mērķa kritērijs.

Dapagliflozīns bija pārāks par placebo sirds mazspējas notikumu (definēti kā pirmā un atkārtota hospitalizācija sirds mazspējas dēļ vai neatliekams ārsta apmeklējums sirds mazspējas dēļ) un kardiovaskulāras nāves kopējā skaita mazināšanā; dapagliflozīna grupā bija 815 notikumi, salīdzinot ar 1057 notikumiem placebo grupā (rašanās biežumu attiecība 0,77 [95% TI 0,67-0,89]; p=0,0003).

Dapagliflozīna terapijas labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju, salīdzinot ar placebo, tika novērota pacientu apakšgrupās ar KKIF ≤ 49%, 50–59% un ≥ 60%. Ietekme bija noturīga arī citās galvenajās apakšgrupās, kas tika izdalītas, piemēram, pēc vecuma, dzimuma, NYHA klases, NT-proBNP līmeņa, subakūta statusa un 2. tipa cukura diabēta statusa.

Pacientu ziņotie iznākumi – sirds mazspējas simptomi
Ārstēšana ar dapagliflozīnu nodrošināja statistiski nozīmīgu ieguvumu, salīdzinot ar placebo, attiecībā uz sirds mazspējas simptomiem, nosakot to ar KCCQ-TSS vērtējuma izmaiņām 8. mēnesī salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (*win* attiecība 1,11 [95% TI: 1,03-1,21]; p=0,0086). Šo ietekmi uz rezultātiem nodrošināja iedarbība gan uz simptomu rašanās biežumu, gan simptomu slogu.

Analīzē par pacientiem ar atbildes reakciju pacientu īpatsvars, kam laikā no pētījuma sākuma līdz 8. mēnesim bija mērena (≥ 5 punkti) vai spēcīga (≥ 14 punkti) simptomu pastiprināšanās KCCQ-TSS

skalā, bija mazāks dapagliflozīna terapijas grupā; 24,1% pacientu, kas saņēma dapagliflozīnu, salīdzinot ar 29,1% placebo saņēmēju, bija mērena simptomu pastiprināšanās (izredžu attiecība 0,78 [95% TI: 0,64-0,95]) un 13,5% pacientu, kas saņēma dapagliflozīnu, salīdzinot ar 18,4% placebo saņēmēju, bija izteikta simptomu pastiprināšanās (izredžu attiecība 0,70 [95% TI: 0,55-0,88]). Pacientu īpatsvars ar nelielu vai mērenu simptomu mazināšanos (≥ 13 punkti) vai izteiktu simptomu mazināšanos (≥ 17 punkti) ārstēšanas grupās neatšķīrās.

Sirds mazspēja pētījumos DAPA-HF un DELIVER
Pētījumu DAPA-HF un DELIVER apvienotā analīzē dapagliflozīna HR, salīdzinot ar placebo, attiecībā uz kardiovaskulāras nāves, ar sirds mazspēju saistītas hospitalizācijas vai ar sirds mazspēju saistīta neatliekama ārsta apmeklējuma saliktais mērķa kritērijs bija 0,78 (95% TI: 0,72-0,85), p < 0,0001. Ārstēšanas ietekme bija saskanīga KKIF diapazonā, KIFF nepavājinot ietekmi.

Iepriekš plānotā apkopotā pētījumu DAPA-HF un DELIVER analīzē dapagliflozīns, salīdzinot ar placebo, samazināja kardiovaskulāras nāves risku (HR 0,85 [95% TI: 0,75-0,96], p=0,0115). Abi pētījumi apstiprināja ietekmi.

Hroniska nieru slimība

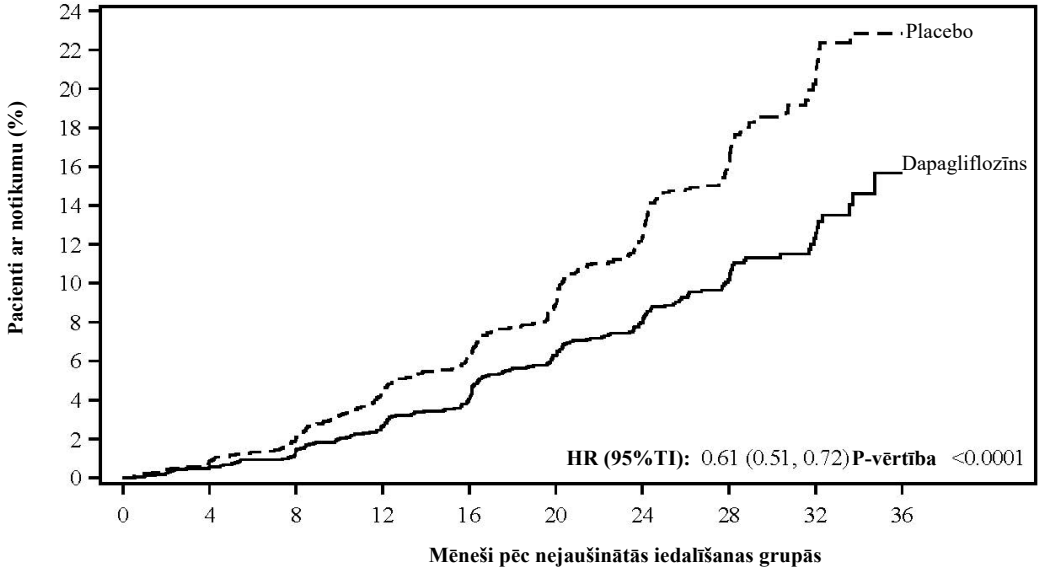
Pētījums par dapagliflozīna iedarbību uz nieru iznākumu un kardiovaskulāro mirstību pacientiem ar hronisku nieru slimību (DAPA-CKD) bija starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kotrolēts pētījums pacientiem ar hronisku nieru slimību (*chronic kidney disease,* CKD) ar eGFĀ ≥ 25 līdz ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 un albuminūriju (AKAU ≥ 200 un ≤ 5000 mg/g), lai salīdzinātu, kā dapagliflozīns un placebo, kurus lieto kopā ar standarta aprūpes terapiju, ietekmē saliktā mērķa kritērija biežumu. Šis kritērijs ir stabils eGFĀ samazinājums ≥ 50%, nieru slimība terminālā stadijā (definēta kā stabils eGFĀ < 15 ml/min/1,73 m^2, ilgstoša ārstēšana ar dialīzi vai nieru transplantācija), nāve kardiovaskulāru vai renālu cēloņu dēļ.

2152 no 4304 pacientiem tika randomizēti dapagliflozīna 10 mg, bet 2152 placebo saņemšanai, un novērošanas laika mediāna bija 28,5 mēneši. Terapija tika turpināta, ja pētījumā laikā eGFĀ samazinājās zemāk par 25 ml/min/1,73 m^2, un to varēja turpināt, ja bija nepieciešama dialīze.

Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 61,8 gadi, 66,9% bija vīrieši. Pētījuma sākumā vidējais eGFĀ bija 43,1 ml/min/1,73 m^2 un AKAU mediāna bija 949,3 mg/g, 44,1 pacienta eGFĀ bija no 30 līdz < 45 ml/min/1,73 m^2 un 14,5% eGFĀ bija < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5% pacientu bija 2. tipa cukura diabēts. Pacienti saņēma standarta aprūpes terapiju; 97,0% pacientu tika ārstēti ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKE-I) vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB).

Saskaņā ar neatkarīgas Datu uzraudzības komitejas rekomendāciju pētījums tika pārtraukts priekšlaicīgi, jo efektivitāte bija pierādīta pirms plānotās analīzes. Dapagliflozīns labāk par placebo novērsa primāro salikto mērķa kritēriju: stabila eGFĀ samazināšanās ≥ 50%, nieru slimības terminālā stadijā sasniegšana un nāve kardiovaskulāru vai renālu cēloņu dēļ. Balstoties uz Kaplana-Meiera līkni laikam līdz pirmajam primārajam saliktajam mērķa kritērijam, terapijas efekts bija redzams sākot ar 4 mēnešiem, un tas saglabājās līdz pētījuma beigām (7. attēls).

7. attēls. Laiks līdz stabilam eGFĀ samazinājumam ≥ 50%, nieru slimības terminālā stadijā sasniegšana un nāve kardiovaskulāru vai renālu cēloņu dēļ



Riskam pakļauto pacientu skaits

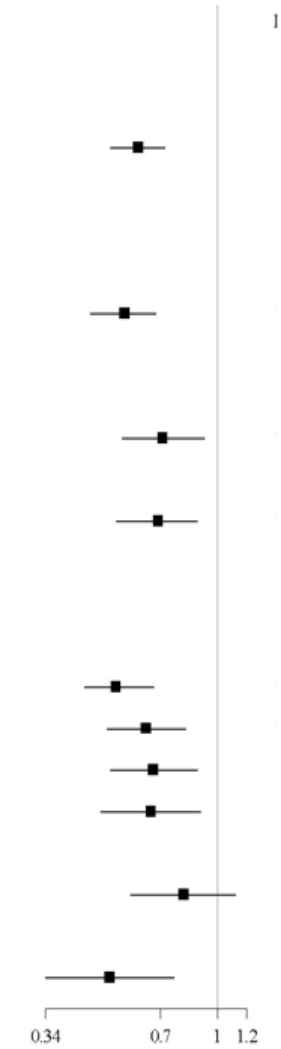
Dapagliflozīns:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Riskam pakļautie pacienti ir to pacientu skaits, kuriem perioda sākumā bija komplikācijas risks.

Katrs no četriem primāriem mērķa kritērijiem nodrošināja ārstēšanas rezultātus. Dapagliflozīns arī samazināja saliktā mērķa kritērija, ko veido stabils eGFĀ samazinājums ≥ 50%, nieru slimība terminālā stadijā un renālu cēloņu izraisīta nāve, sastopamību, un saliktā mērķa kritērija, ko veido kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve un hospitalizācija sirds mazspējas dēļ, sastopamību. Ārstēšana ar dapagliflozīnu uzlaboja arī kopējo dzīvildzi pacientiem ar hronisku nieru slimību un būtiski samazināja visu cēloņu izraisītu mirstību (skatīt 8. attēlu).

8. attēls. Terapijas ietekme uz primāriem un sekundāriem saliktajiem mērķa kritērijiem, to elementiem un visu cēloņu izraisītu mirstību

Parametri	HR (95% TI)	Personu ar notikumiem īpatsvars (notikumu biežums)		HR (95% TI)	p-vērtība
		Dapagliflozīns (N=2151)	placebo (N=2152)		
Primārie mērķa kritēriji		**197 (4,6)**	**312 (7,5)**	**0,61 (0,51, 0,72)**	**<0,0001**
Saliktais mērķa kritērijs, ko veido stabils eGFĀ samazinājums ≥ 50%, nieru slimības terminālā stadijā sasniegšana, kardiovaskulāru vai renālu cēloņu izraisīta nāve					
Sekundārie mērķa kritēriji		**142 (3,3)**	**243 (5,8)**	**0,56 (0,45, 0,68)**	**<0,0001**
Saliktais mērķa kritērijs, ko veido stabils eGFĀ samazinājums ≥ 50%, nieru slimība terminālā stadijā vai renālu cēloņu izraisīta nāve					
Saliktais mērķa kritērijs, ko veido kardiovaskulāra nāve vai hospitalizācija sirds mazspējas dēļ		**100 (2,2)**	**138 (3,0)**	**0,71 (0,55, 0,92)**	
Visu cēloņu izraisīta mirstība		**101 (2,2)**	**146 (3,1)**	**0,69 (0,53, 0,88)**	
Salikto mērķa kritēriju elementi					
stabils eGFĀ samazinājums ≥ 50%		**112 (2,6)**	**201 (4,8)**	**0,53 (0,42, 0,67)**	
nieru slimība terminālā stadijā		**109 (2,5)**	**161 (3,8)**	**0,64 (0,50, 0,82)**	
stabils eGFĀ <15 ml/min/1,73 m^2		**84 (1,9)**	**120 (2,8)**	**0,67 (0,51, 0,88)**	
ilgstoša ārstēšana ar dialīzi		**68 (1,5)**	**99 (2,2)**	**0,66 (0,48, 0,90)**	
nieru transplantācija		**3 (0,1)**	**8 (0,2)**		
kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve		**65 (1,4)**	**80 (1,7)**	**0,81 (0,58, 1,12)**	
renālu cēloņu izraisīta nāve		**2 (0,0)**	**6 (0,1)**		
hospitalizācija sirds mazspējas dēļ		**37 (0,8)**	**71 91,60**	**0,51 (0,34, 0,76**	



Dapagliflozīns labāks **Placebo labāks**

Pirmo saliktā mērķa kritērija individuālo elementu notikumu skaits ir patiesais pirmo notikumu skaits katram elementam, un nesummē notikumu skaitu saliktajā mērķa kritērijā.
Notikumu sastopamības intensitātes rādītājs ir to pētījuma dalībnieku skaits, kuriem radās notikums, uz novērošanas 100 pacientgadiem.
Riska attiecība nav norādīta apakšgrupām ar mazāk par 15 notikumiem abās grupas kopā.

Ieguvums no ārstēšanas ar dapagliflozīnu pacientiem ar hronisku nieru slimību un 2. tipa diabētu bija līdzīgs kā pacientiem bez diabēta. Dapagliflozīns samazināja primāro salikto mērķa kritēriju: stabils eGFĀ samazinājums ≥ 50%, nieru slimības terminālā stadijā sasniegšana un kardiovaskulāru vai renālu cēloņu izraisīta nāve ar HR 0,64 (95% TI 0,52; 0,79) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un 0,50 (95% TI 0,35; 0,72) pacientiem bez diabēta.

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju ieguvums no dapagliflozīna terapijas, salīdzinot ar placebo, bija stabils arī visās galvenajās apakšgrupās, ieskaitot eGFĀ un AKAU līmeni, vecumu, dzimumu un reģionu.

Pediatriskā populācija

2. tipa cukura diabēts
Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās bērni un pusaudži vecumā no 10 līdz 24 gadiem ar 2. tipa cukura diabētu, 39 pacienti tika randomizēti dapagliflozīna 10 mg grupā, bet 33 – placebo grupā, papildus metformīnam, insulīnam vai metformīna un insulīna kombinācijai. Randomizācijas laikā 74% pacientu nebija sasnieguši 18 gadu vecumu. Salīdzinājumā ar placebo koriģētās vidējās HbA1c izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai, lietojot dapagliflozīnu, bija -0,75% (95% TI -1,65; 0,5). 18 gadu vecumu nesasniegušo pacientu grupā koriģētās vidējās HbA1c izmaiņas, lietojot dapagliflozīnu, salīdzinājumā ar placebo bija -0,59% (95% TI -1,66; 0,48). 18 gadus vecu un vecāku pacientu grupā HbA1c izmaiņas no pētījuma sākuma bija -1,52% ar dapagliflozīnu ārstētā grupā (n=9) un 0,17% ar placebo ārstētā grupā (n=6). Efektivitāte un drošums bija līdzīgs tam, ko novēroja ar dapagliflozīnu ārstēto pieaugušo populācijā. Drošums un panesamība tika papildus apstiprināta 28 nedēļas ilgā pētījuma pagarinājumā.

Sirds mazspēja un hroniska nieru slimība
Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par dapagliflozīnu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās kardiovaskulāru notikumu profilaksei pacientiem ar hronisku sirds mazspēju un hroniskas nieru slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Dapagliflozīns pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri un labi. Maksimālo dapagliflozīna koncentrāciju plazmā (C_{max}) parasti sasniedza 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Dapagliflozīna ģeometriski vidējās C_{max} un AUC_{τ} vērtības līdzsvara koncentrācijā pēc dapagliflozīna 10 mg dienas devas lietošanas vienreiz dienā bija attiecīgi 158 ng/ml un 628 ng h/ml. Dapagliflozīna absolūtā perorālā biopieejamība pēc 10 mg devas lietošanas ir 78%. Lietošana kopā ar treknu maltīti samazināja dapagliflozīna C_{max} pat par 50% un paildzināja T_{max} par aptuveni 1 stundu, bet neizraisīja AUC pārmaiņas, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Šīs pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Tādējādi Forxiga var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

Dapagliflozīna vidējais plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pēc vienreizējas perorālas dapagliflozīna 10 mg devas lietošanas veseliem cilvēkiem bija 12,9 stundas. Vidējais kopējais sistēmiskais intravenozi ievadīta dapagliflozīna sistēmiskais klīrenss bija 207 ml/min. Dapagliflozīns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā ar urīnu, mazāk nekā 2% nemainīta

dapagliflozīna veidā. Pēc 50 mg [^{14}C]-dapagliflozīna devas lietošanas 96% tika izvadīti no organisma – 75% urīnā un 21% izkārnījumos. Izkārnījumos aptuveni 15% devas izdalījās pamatsavienojuma veidā.

Linearitāte

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi
Līdzsvara koncentrācijā (20 mg dapagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (nosakot pēc ioheksola plazmas klīrensa) dapagliflozīna sistēmiskā iedarbība bija par attiecīgi 32%, 60% un 87% lielāka nekā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un normālu nieru darbību. Līdzsvara koncentrācijā 24 stundu laikā glikozes izdalīšanās ar urīnu bija ļoti atkarīga no nieru darbības un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un normālu nieru darbību vai viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem izdalījās attiecīgi 85, 52, 18 un 11 g glikozes dienā. Hemodialīzes ietekme uz dapagliflozīna iedarbību nav zināma. Nieru darbības ietekme uz sistēmisko iedarbību tika vērtēta populācijas farmakokinētikas modelī. Atbilstoši iepriekšējiem rezultātiem, modeļa prognozētais AUC bija lielāks pacientiem ar hronisku nieru slimību, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru darbība, un nebija būtiskas atšķirības starp pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pacientiem bez diabēta.

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)
Tikai vecuma dēļ klīniski nozīmīgu iedarbības palielināšanos līdz 70 gadus 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.

Pediatriskā populācija
Farmakokinētika un farmakodinamika (glikozūrija) 10-17 gadus veciem bērniem ar 2. tipa cukura diabētu bija līdzīga tām, ko novēroja pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu.

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

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Dapagliflozīna tieša lietošana no mātītes atšķirtiem 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 bļodiņu 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 bļodiņu un kanāliņu paplašināšanos ziņoja visām devu grupām; iedarbība mazuļiem pie mazākās pārbaudītās devas bija ≥ 15 reižu lielāka nekā maksimālā ieteicamā deva cilvēkam. Šīs atrades bija saistītas ar no devas atkarīgu nieru masas palielināšanos un makroskopisku nieru palielināšanos, kas novērota, lietojot visas devas. Nieru bļodiņu 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 bļodiņu paplašināšanās sastopamības biežumu vai smaguma pakāpi, tomēr tikai pie lielākās pārbaudītās devas lietošanas (saistītā dapagliflozīna iedarbība mātītei un mazuļiem bija attiecīgi 1415 un 137 reižu lielāka nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu). Papildu toksiska ietekme uz attīstību bija saistīta tikai ar devatkarīgu mazuļu ķermeņa masas samazināšanos un to novēroja tikai, lietojot ≥ 15 mg/kg dienā lielas devas (saistībā ar iedarbību uz mazuļiem, kas ir ≥ 29 reizes lielāka nekā rādītāji cilvēkiem, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu). Toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, tikai lietojot lielāko pārbaudīto devu, un tā bija saistīta tikai ar īslaicīgu ķermeņa masas un uztura patēriņa samazināšanos, lietojot konkrēto devu. Līmenis bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (NOAEL) attiecībā uz attīstības toksicitāti, mazākā pārbaudītā deva, ir saistīta ar mātītes sistēmiskās iedarbības reizinājumu, kas ir aptuveni 19 reižu lielāks par rādītāja vērtību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (E460i)
Laktoze
Krospovidons (E1201)
Silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/Al blisters

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes
Iepakojumā pa 14, 28 un 98 apvalkotām tabletēm neperforētos kalendāra blisteros.
Iepakojumā pa 30x1 un 90x1 apvalkotām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes
Iepakojumā pa 14, 28 un 98 apvalkotām tabletēm neperforētos kalendāra blisteros.
Iepakojumā pa 10x1, 30x1 un 90x1 apvalkotām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes

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

Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes

EU/1/12/795/006 14 apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/007 28 apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/008 98 apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/011 10 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2012.gada 12. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. augusts.

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. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

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 (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

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

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE, 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

forxiga 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM

PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 5 mg tabletes
dapagliflozin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM

NEPERFORĒTI KALENDĀRA BLISTERI 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 5 mg tabletes
dapagliflozin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piektdiena Sestdiena Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE, 10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

10x1 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
90x1 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/795/006 14 apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/007 28 apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/008 98 apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes
EU/1/12/795/011 10 x 1 (dozējamu vienību blisters) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

forxiga 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM

PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 10 mg tabletes
dapagliflozin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM

NEPERFORĒTI KALENDĀRA BLISTERI 10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Forxiga 10 mg tabletes
dapagliflozin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piektdiena Sestdiena Svētdiena

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes
Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes
dapagliflozin

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Forxiga un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Forxiga lietošanas
3. Kā lietot Forxiga
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Forxiga
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Forxiga un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Forxiga
Forxiga satur aktīvo vielu dapagliflozīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par "nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2) inhibitoriem". Šīs grupas līdzekļi darbojas, bloķējot SGLT2 proteīnu nierēs. Proteīna bloķēšana veicina asinīs esošā cukura (glikozes), sāls (nātrija) un ūdens izvadīšanu no Jūsu organisma ar urīnu.

Kādam nolūkam Forxiga lieto
Forxiga lieto, lai ārstētu:

- **2. tipa cukura diabētu**
  - pieaugušajiem un bērniem no 10 gadu vecuma;
  - tad, ja 2. tipa cukura diabētu nav iespējams kontrolēt tikai ar diētu un fiziskām aktivitātēm;
  - Forxiga var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai;
  - svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus par diētu un fiziskām aktivitātēm.

- **sirds mazspēju**
  - pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma), ja sirds nesūknē asinis tik labi, kā vajadzētu.

- **hronisku nieru slimību**
  - pieaugušajiem ar pavājinātu nieru darbību.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts un kā Forxiga palīdz to mazināt?
- 2. tipa cukura diabēta gadījumā organisms vairs nespēj saražot pietiekami daudz insulīna vai pienācīgi izmantot izveidojušos insulīnu. Tā rezultātā asinīs ir augsts cukura līmenis. Tas var izraisīt nopietnus traucējumus, piemēram, sirds vai nieru slimību, aklumu un vāju asinsriti rokās un kājās.
- Forxiga darbojas, izvadot lieko cukuru no organisma. Tās var palīdzēt novērst arī sirds slimības.

Kas ir sirds mazspēja un kā Forxiga palīdz to mazināt?

- Šī veida sirds mazspēja rodas tad, ja sirds nepārsūknē asinis uz plaušām un pārējām ķermeņa daļām tik labi, kā vajadzētu. Šādā gadījumā var rasties nopietni medicīniski traucējumi un var būt nepieciešama aprūpe slimnīcā.
- Biežākie sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, pastāvīga noguruma vai stipra noguruma sajūta un potīšu pietūkums.
- Forxiga darbojas, novēršot turpmāku sirds muskuļa darbības pasliktināšanos un mazinot simptomus. Tā lietošana var samazināt nepieciešamību doties uz slimnīcu un dažiem pacientiem – arī palielināt dzīves ilgumu.

Kas ir hroniska nieru slimība un kā Forxiga var palīdzēt?
- Ja Jums ir hroniska nieru slimība, Jūsu nieres var pakāpeniski zaudēt savu funkciju. Tas nozīmē, ka tās nevarēs attīrīt un filtrēt Jūsu asinis, kā tām vajadzētu. Nieru funkcijas zudums var izraisīt nopietnas veselības problēmas un radīt nepieciešamību ārstēties slimnīcā.
- Forxiga palīdz aizsargāt Jūsu nieres, lai tās nezaudētu funkciju. Tas var ļaut daļai pacientu dzīvot ilgāk.

2. Kas Jums jāzina pirms Forxiga lietošanas

Nelietojiet Forxiga šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret dapagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu šādos gadījumos:

Diabētiskā ketoacidoze:
- Ja Jums ir cukura diabēts un rodas 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, urīna vai sviedru smakas pārmaiņas vai strauja ķermeņa masas samazināšanās.
- Šie simptomi var liecināt par diabētisku ketoacidozi –retu, bet nopietnu, dažreiz dzīvībai bīstamu patoloģiju, kas var rasties cukura diabēta gadījumā, ja urīnā vai asinīs ir paaugstināts ketonvielu līmenis, ko var atklāt laboratoriskos izmeklējumos.
- Diabētiskas ketoacidozes risks var būt lielāks pēc ilgstošas badošanās, pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas samazināšanas vai tad, ja plašas operācijas vai nopietnas slimības dēļ ir palielinājies nepieciešamais insulīna daudzums.
- Forxiga lietošanas laikā diabētiska ketoacidoze var rasties pat tad, ja cukura līmenis asinīs ir normāls.

Ja Jums ir radušās aizdomas par diabētisku ketoacidozi, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu un pārtrauciet šo zāļu lietošanu.

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

Pirms Forxiga lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos:
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts – cukura diabēta forma, kas parasti sākas jaunībā un kuras gadījumā organismā neveidojas insulīns. Forxiga nevajadzētu lietot šī stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums vienlaikus ir cukura diabēts un nieru darbības traucējumi – cukura līmeņa kontrolei asinīs ārsts var lūgt Jūs lietot papildu vai citas zāles;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi – ārsts Jums zāļu lietošanu var sākt ar mazāku devu;
- ja lietojat zāles, kas pazemina asinsspiedienu (antihipertensīvie līdzekļi), un Jums ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Vairāk informācijas sniegts tālāk apakšpunktā “Citas zāles un Forxiga”;

- ja Jums asinīs ir ļoti augsts cukura līmenis, kas var radīt dehidratāciju (zaudēts pārāk daudz organisma šķidruma). Iespējamās dehidratācijas pazīmes ir minētas 4. punktā. Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, pirms sākat Forxiga lietošanu;
- ja Jums ir vai rodas slikta dūša, vemšana vai drudzis, vai nespējat ēst vai dzert. Šie traucējumi var izraisīt dehidratāciju. Ārsts Jums var lūgt pārtraukt Forxiga lietošanu, kamēr neesat atveseļojies, lai novērstu dehidratāciju;
- ja Jums bieži rodas urīnceļu infekcijas.

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

Cukura diabēts un pēdu kopšana
Ja Jums ir cukura diabēts, ir svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus norādījumus par pēdu kopšanu, ko Jums sniedzis veselības aprūpes speciālists.

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

Bērni un pusaudži
Forxiga var lietot bērniem no 10 gaduma vecuma 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai. Dati par bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem nav pieejami.

Forxiga nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam sirds mazspējas ārstēšanai vai hroniskas nieru slimības ārstēšanai, jo tas nav pētīts šiem pacientiem.

Citas zāles un Forxiga
Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
Īpaši pastāstiet ārstam:
- ja lietojat zāles, ko izmanto, lai izvadītu no organisma ūdeni (diurētisku līdzekli);
- ja Jūs lietojat citas zāles, kas samazina cukura daudzumu asinīs, piemēram, insulīnu vai „sulfonilurīnvielas" atvasinājumu. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt šo citu zāļu devu, lai novērstu cukura līmeņa pazeminināšanos asinīs (hipoglikēmiju).
- Ja lietojat litiju, jo Forxiga var samazināt litija daudzumu asinīs.

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, ārstēšana ar Forxiga ir jāpārtrauc, jo tā nav ieteicama grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā kontrolēt Jūsu cukura līmeni asinīs grūtniecības laikā.

Konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai vēlētos to darīt. Nelietojiet Forxiga, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles cilvēkam izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Forxiga neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja šīs zāles lieto vienlaikus ar citām zālēm, kuras dēvē par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, glikozes līmenis asinīs var pārmērīgi pazemināties (rasties hipoglikēmija), kas var izraisīt tādus simptomus kā trīci, svīšanu un redzes pārmaiņas, ietekmējot Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus, ja Forxiga lietošanas laikā jūtat reiboni.

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

3. Kā lietot Forxiga

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

Cik daudz zāļu jālieto
- Ieteicamā deva ir viena 10 mg tablete katru dienu.
- Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts Jums zāļu lietošanu var sākt ar 5 mg devu.
- Ārsts parakstīs Jums piemērotākā stipruma tabletes.

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

Ārsts Jums var parakstīt Forxiga kopā ar citām zālēm. Atcerieties, ka šīs citas zāles jālieto atbilstoši ārsta norādījumiem. Tas palīdzēs Jums sasniegt labākos rezultātus Jūsu veselībai.

Diēta un fiziskas aktivitātes var palīdzēt organismam labāk izmantot asinīs esošo cukuru. Ja Jums ir cukura diabēts, Forxiga lietošanas laikā ir svarīgi turpināt ievērot ārsta ieteikto diētu un fiziskās aktivitātes.

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

Ja esat aizmirsis lietot Forxiga
Rīcība gadījumā, ja esat aizmirsis lietot tableti, ir atkarīga no laika līdz nākamās devas lietošanai.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir palikušas 12 vai vairāk stundas, lietojiet Forxiga devu, tiklīdz par to atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu Forxiga devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Forxiga
Nepārtrauciet Forxiga lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Ja Jums ir cukura diabēts, šo zāļu nelietošana var izraisīt cukura līmeņa paaugstināšanos 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.

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

- **angioedēma**, ko novēro ļoti reti (skar mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem).
  Šādas pazīmes liecina par angioedēmu:
  - sejas, mēles vai kakla pietūkums;

- rīšanas problēmas;
- nātrene un elpošanas problēmas.

- **diabētiskā ketoacidoze** – reti rodas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (var rasties mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem).
  Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā") ir:
  - paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
  - 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;
  - strauja ķermeņa masas samazināšanās.

Šīs parādības var rasties neatkarīgi no cukura līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Forxiga.

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

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

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

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

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

- **zems cukura līmenis asinīs** (hipoglikēmija), kas pacientiem ar cukura diabētu, kuri šīs zāles lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, novērots ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).
  Šādas pazīmes liecina par zemu cukura līmeni asinīs:
  - trīce, svīšana, izteikta trauksme, ātra sirdsdarbība;
  - izsalkuma sajūta, galvassāpes, redzes pārmaiņas;
  - garastāvokļa pārmaiņas vai apjukums.

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

Citas Forxiga blakusparādības
Bieži
- 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 taukvielu līmeņa pārmaiņas asinīs (konstatējamas analīzēs);
- paaugstināts sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits asinīs (konstatējamas analīzēs);
- samazināts kreatinīna klīrenss (konstatējams analīzēs) ārstēšanas sākumposmā;
- reibonis;
- izsitumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
- pārāk liels no organisma izvadītā šķidruma daudzums (dehidratācija, kuras pazīmes var būt ļoti sausa vai lipīga mute, ļoti mazs izvadītā urīnā daudzums vai urīns netiek izvadīts vispār un ātra sirdsdarbība);
- slāpes;
- aizcietējums;
- pamošanās naktī, lai urinētu;
- mutes sausums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts kreatinīna līmenis (nosaka ar asins laboratoriskajiem izmeklējumiem) ārstēšanas sākumposmā;
- paaugstināts urīnvielas līmenis (konstatējams analīzēs).

Ļoti reti
- nieru iekaisums (tubulointersticiālais nefrīts)

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām izmantojot tieši nacionālo ziņošanas sistēmu, kas norādīta V pielikumā. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Forxiga

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Forxiga satur
- Aktīvā viela ir dapagliflozīns.
  Katra Forxiga 5 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 5 mg dapagliflozīna.
  Katra Forxiga 10 mg apvalkotā tablete (tablete) satur dapagliflozīna propāndiola monohidrātu daudzumā, kas atbilst 10 mg dapagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze (E460i), laktoze (skatīt 2. apakšpunktu „Forxiga satur laktozi"), krospovidons (E1202), silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b);
  - apvalks: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Forxiga ārējais izskats un iepakojums
Forxiga 5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, abpusēji izliektas, apaļas tabletes 0,7 cm diametrā ar iegravējumu „5" vienā pusē un „1427" otrā pusē.
Forxiga 10 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas un rombveida formas, apmēram 1,1 x 0,8 cm pa diagonāli. Tām ir iegravējums „10" vienā pusē un „1428" otrā pusē.

Forxiga 5 mg tabletes ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm neperforētos kalendāra blisteros un pa 30x1 vai 90x1 apvalkotām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Forxiga 10 mg tabletes ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm neperforētos kalendāra blisteros un pa 10x1, 30x1 vai 90x1 apvalkotām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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