

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 5 mg περιέχει 25 mg λακτόζης.

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 10 mg περιέχει 50 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, αμφίκυρτα, στρογγυλά διαμέτρου 0,7 cm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1427" από την άλλη πλευρά.

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, αμφίκυρτα, σε σχήμα ρόμβου με διαγώνιους περίπου 1,1 cm x 0,8 cm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "10" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1428" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Το Edistride ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω για τη θεραπεία του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση

- ως μονοθεραπεία, όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας.
- επιπρόσθετα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Για τα αποτελέσματα των μελετών σε σχέση με τον συνδυασμό των θεραπειών, τις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Το Edistride ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Χρόνια νεφρική νόσος

Το Edistride ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως.

Όταν η δαπαγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης, όπως μια σουλφονουρία, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως.

Χρόνια νεφρική νόσος

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως.

Παραληφθείσα δόση

Εάν παραληφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί μέσα σε 12 ώρες από την παραληφθείσα δόση. Διαφορετικά, η δόση αυτή πρέπει να αγνοηθεί και η επόμενη δόση να ληφθεί τη συνιστώμενη ώρα. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με $GFR < 25 \text{ ml/min}$.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκόζης μειώνεται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι $< 45 \text{ ml/min}$ και είναι πιθανώς απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, εάν το GFR πέσει κάτω από 45 ml/min , θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης θεραπείας για τη μείωση της γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε περίπτωση που απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση των 5 mg. Εφόσον είναι καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Edistride μπορεί να ληφθεί από το στόμα μια φορά ημερησίως με ή χωρίς συνοδεία γεύματος οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (βλ. «Διαβητική κετοξέωση» στην παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με $GFR < 25 \text{ ml/min}$.

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκόζης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και είναι μειωμένη σε ασθενείς με $GFR < 45 \text{ ml/min}$ και είναι πιθανώς απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min}$), υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη είχαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που συνίσταντο σε αύξηση της κρεατινίνης, του φωσφόρου, της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) καθώς και υπόταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη αυξάνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και/ή υπότασης

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη διούρηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτή μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Προσοχή πρέπει να ασκείται σε ασθενείς για τους οποίους επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένοι ασθενείς.

Σε περίπτωση παρεμπιπτούσων παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο (π.χ. γαστρεντερική νόσος), συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένου του αιματοκρίτη και των ηλεκτρολυτών). Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης 2 (SGLT2), περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl).

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς, στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετονών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Σε μελέτες του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 με δαπαγλιφλοζίνη, ΔΚΟ αναφέρθηκε με συχνή συχνότητα. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2 (βλ. παράγραφο 4.8). Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Edistride και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

Ουρολοιμώξεις

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοίμωξης. Ως εκ τούτου πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δαπαγλιφλοζίνης κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και είναι πιθανότερο να λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, όπως αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA-I) και αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ARB). Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τη νεφρική λειτουργία όπως και για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία με τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης IV κατά NYHA είναι περιορισμένη.

Διηθητική μυοκαρδιοπάθεια

Οι ασθενείς με διηθητική μυοκαρδιοπάθεια δεν έχουν μελετηθεί.

Χρόνια νεφρική νόσος

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη δαπαγλιφλοζίνη για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς χωρίς διαβήτη, οι οποίοι δεν έχουν λευκωματινουρία. Οι ασθενείς με λευκωματινουρία μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Αυξημένος αιματοκρίτης έχει παρατηρηθεί στη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με έντονες αυξήσεις του αιματοκρίτη πρέπει να παρακολουθούνται και να εξετάζονται για υποκείμενη αιματολογική νόσο.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με αναστολές SGLT2. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Είναι σημαντικό να παρέχονται συμβουλές σε ασθενείς με διαβήτη για προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης ούρων.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης - γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη διουρητική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινό-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των κυτοχρωμάτων P450 (CYP1) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Κατά συνέπεια, η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαπαγλιφλοζίνη

Από μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ χορήγησης, προτείνεται ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαπαγλιφλοζίνης δεν τροποποιούνται από τη μετορμίνη, την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, την βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη, ή τη σιμβαστατίνη.

Μετά τη συγχωρήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα), παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% της συστηματικής έκθεσης στη δαπαγλιφλοζίνη (AUC), ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά από συγχωρήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με μεφαιναμικό οξύ (αναστολέα της UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55% στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη νεφρική απέκκριση του λιθίου και τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα μπορεί να μειωθούν. Η συγκέντρωση του λιθίου στον ορό πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά

μετά την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης και τις αλλαγές στη δόση. Παρακαλείσθε να παραπέμπετε τον ασθενή στον γιατρό που συνταγογραφεί το λίθιο προκειμένου να παρακολουθείται η συγκέντρωση του λιθίου στον ορό.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μεθορμίνης, της πιогλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της υδροχλωροθειαζίδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gr) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης, όπως αξιολογήθηκε από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκιο (INR). Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 20 mg δαπαγλιφλοζίνης και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 19% και την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31%. Η αύξηση των εκθέσεων της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Παρεμβολή με τη δοκιμασία 1,5 ανυδρογλυκοσιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται γιατί οι μετρήσεις του 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτικές μεθόδους για να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της ανθρώπινης κύησης (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαπαγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνένια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε άρρενες και θήλειες επίμυες, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Edistride δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν η δαπαγλιφλοζίνη συγχορηγείται με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη και το ότι η ζάλη είναι είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται με τη δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Στις κλινικές μελέτες του διαβήτη τύπου 2, περισσότεροι από 15.000 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας διεξήχθη σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 βραχυπρόθεσμων (έως 24 εβδομάδων) ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με 2.360 άτομα υπό θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων της δαπαγλιφλοζίνης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (μελέτη DECLARE, βλέπε παράγραφο 5.1), 8.574 ασθενείς έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 8.569 έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάμεσο χρόνο έκθεσης 48 μηνών. Συνολικά υπήρχαν 30.623 ασθενείς-έτη έκθεσης σε δαπαγλιφλοζίνη.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες ήταν λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (μελέτη DAPA-HF), 2.368 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.368 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάμεσο χρόνο έκθεσης 18 μηνών. Ο πληθυσμός των ασθενών περιλάμβανε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χωρίς διαβήτη, καθώς και ασθενείς με $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $> 40\%$ (DELIVER), 3.126 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 3.127 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάμεσο χρόνο έκθεσης 27 μηνών. Ο πληθυσμός των ασθενών περιλάμβανε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χωρίς διαβήτη, καθώς και ασθενείς με $eGFR \geq 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης.

Χρόνια νεφρική νόσος

Στη μελέτη νεφρικής έκβασης της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (DAPA-CKD), 2.149 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.149 ασθενείς με εικονικό φάρμακο για διάμεσο χρόνο έκθεσης 27 μηνών. Ο πληθυσμός των ασθενών περιλάμβανε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χωρίς διαβήτη, με $eGFR \geq 25$ έως $\leq 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, και λευκωματινουρία (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων [UACR] ≥ 200 και $\leq 5.000 \text{ mg/g}$). Η θεραπεία συνεχιζόταν στην περίπτωση που το $eGFR$ έπεφτε σε επίπεδα κάτω από $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, καθώς και από την εποπτεία μετά την κυκλοφορία. Καμία εξ αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δοσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ακολούθως κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα εμφάνισης και την κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ). Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως

< 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές*	Όχι συχνές**	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολπίτιδα , βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων*,α,β Ουρολοίμωξη*,α,γ	Μυκητίαση**		Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) ^{α,η}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) ^α		Μείωση του ενδαγγειακού όγκου ^{α,δ} Δίψα**	Διαβητική κετοξέωση (όταν χρησιμοποιείται σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) ^{α,η,ι}	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη			
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Δυσκοιλιότητα** Ξηροστομία**		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα ^θ			Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία*			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Πολυουρία*,ε	Νυκτουρία**		Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου** Κνησμός γεννητικών οργάνων**		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένος αιματοκρίτης ^{στ} Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της αρχικής	Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας**,α Αυξημένα επίπεδα ουρίας		

		θεραπείας ^α Δυσλιπιδαιμία ^ζ	αίματος ^{**} Μειωμένο σωματικό βάρος ^{**}		
--	--	--	--	--	--

^αΒλέπε αντίστοιχη υποπαράγραφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

^βΟ όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κολπική λοίμωξη, βαλανίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπίτιδα, καντιντιασική βαλανίτιδα, καντιντίαση γεννητικών οργάνων, λοίμωξη ανδρικών γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του πέους, αιδοίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, απόστημα του αιδοίου.

^γΟ όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυστίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

^δΟ όρος μειωμένος ενδαγγειακός όγκος περιλαμβάνει, π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπόταση.

^εΟ όρος πολυουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολυουρία, αυξημένη αποβολή ούρων.

^ςΟι μέσες μεταβολές του αιματοκρίτη από την αρχική τιμή ήταν 2,30% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι -0,33% για το εικονικό φάρμακο. Τιμές αιματοκρίτη >55% αναφέρθηκαν σε 1,3% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 0,4% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο.

^ζΗ μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν: ολική χοληστερόλη 2,5% έναντι 0,0%, χοληστερόλη HDL 6,0% έναντι 2,7%, χοληστερόλη LDL 2,9% έναντι -1,0%, τριγλυκερίδια -2,7% έναντι -0,7%.

^ηΒλέπε παράγραφο 4.4.

^θΗ ανεπιθύμητη ενέργεια ταυτοποιήθηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που καταγράφηκαν κατά σειρά συχνότητας σε κλινικές μελέτες: εξάνθημα, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φυκταίνωδες, εξάνθημα φυσαλλιδώδες και εξάνθημα ερυθρηματώδες. Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με δραστικό και εικονικό φάρμακο (δαπαγλιφλοζίνη, N = 5.936, όλοι οι έλεγχοι, N = 3.403), η συχνότητα εξανθήματος ήταν παρόμοια για τη δαπαγλιφλοζίνη (1,4%) και για όλους τους ελέγχους (1,4%), αντίστοιχα.

^ιΑναφέρθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (DECLARE). Η συχνότητα βασίζεται σε ετήσιο ποσοστό.

^κΑναφέρθηκαν σε ≥ 2% των ατόμων και ≥ 1% περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

^λΑναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως δυνητικά σχετιζόμενα, πιθανόν σχετιζόμενα ή σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης και αναφερόμενα σε ≥ 0,2% των ατόμων και κατά ≥ 0,1% περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας των 13-μελετών αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5% και 0,6% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες (8,4% και 1,2% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Στη μελέτη DECLARE, οι αριθμοί των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων ήταν μικροί και ισορροπημένοι: 2 ασθενείς σε κάθε μία από τις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-HF, κανένας ασθενής δεν ανέφερε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και ένας ασθενής ανέφερε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξαν 7 (0,3%) ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπές λόγω λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και κανένας

ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη DELIVER, ένας ($< 0,1\%$) ασθενής σε κάθε ομάδα θεραπείας ανέφερε ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν γεννητικών οργάνων. Υπήρξαν 3 ($0,1\%$) ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπές λόγω λοίμωξης στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και κανένας ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-CKD, υπήρχαν 3 ($0,1\%$) ασθενείς με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα γεννητικών λοιμώξεων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και κανένας στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρχαν 3 ($0,1\%$) ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή λόγω γεννητικών λοιμώξεων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και κανένας στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα γεννητικών λοιμώξεων ή ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή λόγω γεννητικών λοιμώξεων δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς χωρίς διαβήτη.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φίμωσης/επίκτητης φίμωσης ταυτόχρονα με λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ήταν απαραίτητη η περιτομή.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γάγγραινας του Fournier μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη DECLARE, με 17.160 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διάμεσο χρόνο έκθεσης 48 μηνών, αναφέρθηκαν συνολικά 6 περιστατικά γάγγραινας του Fournier, ένα στην ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη και 5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν σχετιζόμενη με τον τύπο της βασικής θεραπείας που χορηγήθηκε στις κλινικές μελέτες του σακχαρώδους διαβήτη.

Για τις μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία, ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συχνότητα των ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια ($< 5\%$) μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένης εκείνης του εικονικού φαρμάκου για διάστημα έως και 102 εβδομάδων θεραπείας. Σε όλες τις μελέτες τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν όχι συχνά και συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο. Μελέτες με επιπρόσθετη θεραπεία σουλφονυλουρίας και επιπρόσθετη θεραπεία ινσουλίνης είχαν υψηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη γλιμεπιρίδη, στις εβδομάδες 24 και 48, αναφέρθηκαν ήσσονα επεισόδια υπογλυκαιμίας συχνότερα στην ομάδα, που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και γλιμεπιρίδη ($6,0\%$ και $7,9\%$, αντίστοιχα), σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου και γλιμεπιρίδης ($2,1\%$ και $2,1\%$, αντίστοιχα).

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στην ινσουλίνη, αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια στο $0,5\%$ και $1,0\%$ των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη τις εβδομάδες 24 και 104, αντίστοιχα, και στο $0,5\%$ των ατόμων στην ομάδα που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη τις εβδομάδες 24 και 104. Τις εβδομάδες 24 και 104 αναφέρθηκαν ήσσονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, αντίστοιχα, στο $40,3\%$ και $53,1\%$ των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη και στο $34,0\%$ και $41,6\%$ των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη.

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, διαστήματος έως 24 εβδομάδων, δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε $12,8\%$ των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία και σε $3,7\%$ των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία.

Στη μελέτη DECLARE, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος μείζονος υπογλυκαιμίας με τη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας

αναφέρθηκαν σε 58 (0,7%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη και 83 (1,0%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη DAPA-HF, μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν σε 4 (0,2%) ασθενείς σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη DELIVER, μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν σε 6 (0,2%) ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και σε 7 (0,2%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Στη μελέτη DAPA-CKD, μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν σε 14 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και σε 28 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας των 13-μελετών αντιδράσεις που υποδηλώνουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων, αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1% και 0,7% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα· σοβαρές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε < 0,2% των ατόμων, με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη DECLARE, οι αριθμοί των ασθενών με συμβάντα που υποδηλώνουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου ήταν ισορροπημένοι μεταξύ των ομάδων θεραπείας: 213 (2,5%) και 207 (2,4%) στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν σε 81 (0,9%) και 70 (0,8%) ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Τα συμβάντα ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε όλες τις υποομάδες ηλικίας, χρήσης διουρητικών, αρτηριακής πίεσης και χρήσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA)/ αποκλειστών των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ARB). Σε ασθενείς με eGFR < 60 ml/min/1,73 m² κατά την έναρξη, υπήρχαν 19 συμβάντα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που υποδηλώνουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 13 συμβάντα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-HF, οι αριθμοί των ασθενών με συμβάντα που υποδηλώνουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου ήταν 170 (7,2%) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 153 (6,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξαν λιγότεροι ασθενείς με σοβαρά συμβάντα συμπτωμάτων που υποδηλώνουν μείωση ενδαγγειακού όγκου στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (23 [1,0%]) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (38 [1,6%]). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την παρουσία διαβήτη κατά την έναρξη και την αρχική τιμή eGFR. Στη μελέτη DELIVER, οι αριθμοί των ασθενών με σοβαρά συμβάντα με συμπτώματα που υποδηλώνουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου ήταν 35 (1,1%) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 31 (1,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-CKD, ο αριθμός των ασθενών με συμβάντα που υποδηλώνουν μείωση του όγκου ήταν 120 (5,6%) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 84 (3,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξαν 16 (0,7%) ασθενείς με σοβαρά συμβάντα συμπτωμάτων που υποδηλώνουν μείωση όγκου στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 15 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Διαβητική κετοξέωση στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Στη μελέτη DECLARE, με διάμεσο χρόνο έκθεσης 48 μηνών, συμβάντα ΔΚΟ αναφέρθηκαν σε 27 ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και σε 12 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα συμβάντα ανέκυψαν ομοιόμορφα κατανομημένα κατά την περίοδο της μελέτης. Από τους 27 ασθενείς με συμβάντα ΔΚΟ στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης, 22 είχαν συγχωρηγούμενη θεραπεία ινσουλίνης κατά τη χρονική στιγμή του συμβάντος. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για ΔΚΟ ήταν όπως αναμενόταν σε έναν πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη DAPA-HF, συμβάντα ΔΚΟ αναφέρθηκαν σε 3 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη

μελέτη DELIVER, συμβάντα ΔΚΟ αναφέρθηκαν σε 2 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-CKD, δεν αναφέρθηκαν συμβάντα ΔΚΟ σε οποιονδήποτε ασθενή στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και σε 2 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ουρολοιμώξεις

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας των 13-μελετών αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 3,5%, αντίστοιχα, βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Στη μελέτη DECLARE, σοβαρά συμβάντα ουρολοιμώξεων αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 79 (0,9%) συμβάντα έναντι 109 (1,3%) συμβάντων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη DAPA-HF, οι αριθμοί των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ουρολοιμώξεων ήταν 14 (0,6%) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 17 (0,7%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξαν 5 (0,2%) ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπές λόγω ουρολοιμώξεων σε κάθε μία από τις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη DELIVER, οι αριθμοί των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ουρολοιμώξεων ήταν 41 (1,3%) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 37 (1,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξαν 13 (0,4%) ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπές λόγω ουρολοιμώξεων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 9 (0,3%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-CKD, ο αριθμός των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ουρολοιμώξεων ήταν 29 (1,3%) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 18 (0,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξαν 8 (0,4%) ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπές λόγω ουρολοιμώξεων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 3 (0,1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι αριθμοί των ασθενών χωρίς διαβήτη που ανέφεραν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ουρολοιμώξεων ή ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπές λόγω ουρολοιμώξεων ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ομάδων θεραπείας (6 [0,9%] έναντι 4 [0,6%] για σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα και 1 [0,1%] έναντι 0 για ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα).

Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας των 13 μελετών, αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR ≥ 30 και < 60 ml/min/1,73m² (18,5% δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9,3% εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού ≤ 44 μικρογραμμομόρια/l ($\leq 0,5$ mg/dl) από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στη μελέτη DECLARE, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών και των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 60 ml/min/1,73 m²), το eGFR μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου και στις δύο ομάδες θεραπείας. Σε 1 έτος, η μέση τιμή του eGFR ήταν ελαφρώς χαμηλότερη και στα 4 έτη, η μέση τιμή του eGFR ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στις μελέτες DAPA-HF και DELIVER, το eGFR μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου τόσο στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη DAPA-HF, η αρχική μείωση στη μέση τιμή eGFR ήταν -4,3 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και -1,1 ml/min/1,73 m² στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους 20 μήνες, η μεταβολή από την έναρξη στο eGFR ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας: -5,3 ml/min/1,73 m² για τη δαπαγλιφλοζίνη και -4,5 ml/min/1,73 m² για το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη DELIVER, η μείωση στη μέση τιμή eGFR στον ένα μήνα ήταν -3,7 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και -0,4 ml/min/1,73 m² στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους 24 μήνες, η μεταβολή από την έναρξη στο eGFR ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας: -4,2 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και -3,2 ml/min/1,73 m² στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη DAPA-CKD, το eGFR μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου τόσο στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αρχική (ημέρα 14) μείωση στη μέση τιμή eGFR ήταν -4,0 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και -0,8 ml/min/1,73 m² στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους 28 μήνες, η μεταβολή από την έναρξη στο eGFR ήταν -7,4 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και -8,6 ml/min/1,73 m² στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης που παρατηρήθηκε σε κλινική μελέτη σε παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν εμφάνισε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα κατά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως και 500 mg (50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Τα άτομα αυτά είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα για μια δοσοεξαρτώμενη χρονική περίοδο (τουλάχιστον 5 ημέρες για τη δόση των 500 mg), χωρίς καμία αναφορά αφυδάτωσης, υπότασης ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών και χωρίς καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν δόσεις έως και 100 mg μια φορά ημερησίως (10 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) για 2 εβδομάδες σε υγιή άτομα και άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρά υψηλότερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων, περιλαμβανομένων αφυδάτωσης ή υπότασης, ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο, και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων, περιλαμβανομένων των επιπέδων ηλεκτρολυτών στον ορό και των βιολογικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, βάσει της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, αναστολείς του υπότυπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2), κωδικός ATC: A10BK01

Μηχανισμός δράσης

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i : 0,55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας SGLT2.

Η αναστολή του SGLT2 από τη δαπαγλιφλοζίνη μειώνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο με ταυτόχρονη μείωση της επαναρρόφησης νατρίου, που οδηγεί σε απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα και οσμωτική διούρηση. Η δαπαγλιφλοζίνη, συνεπώς, αυξάνει την παροχή νατρίου στο άπω σωληνάριο, η οποία αυξάνει την σωληναριοπειραματική ανάδραση και μειώνει την ενδοπειραματική πίεση. Αυτό, σε συνδυασμό με την οσμωτική διούρηση, οδηγεί σε μείωση της υπερφόρτωσης όγκου, μειωμένη αρτηριακή πίεση και χαμηλότερο προφορτίο και μεταφορτίο, που μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση και τη διαστολική λειτουργία, καθώς και στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Τα καρδιακά και νεφρικά οφέλη της δαπαγλιφλοζίνης δεν εξαρτώνται αποκλειστικά από την επίδραση στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και δεν περιορίζονται σε ασθενείς με διαβήτη, όπως καταδεικνύεται στις μελέτες DAPA-HF, DELIVER και DAPA-CKD. Άλλες επιδράσεις περιλαμβάνουν μία αύξηση του αιματοκρίτη και μείωση του σωματικού βάρους.

Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, που επιφέρει απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού, εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης. Ως εκ τούτου, σε άτομα με φυσιολογική γλυκόζη αίματος, η δαπαγλιφλοζίνη έχει χαμηλή τάση πρόκλησης υπογλυκαιμίας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη.

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει > 1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, το βασικό μεταφορέα στον εντερικό βλεννογόνο που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν ημερησίως στα ούρα (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση 10 mg/ημέρα δαπαγλιφλοζίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg/ημέρα για έως και 2 έτη.

Αυτό το πρότυπο απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα με τη δαπαγλιφλοζίνη οδηγεί επίσης σε οσμωτική διούρηση και αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συνεχίστηκαν μέχρι τις 12 εβδομάδες και ανήλθαν κατά προσέγγιση σε 375 ml/ημέρα. Η αύξηση του όγκου των ούρων συσχετίστηκε με μικρή και παροδική αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στις συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό.

Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και η μείωση της καρδιαγγειακής και νεφρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας αποτελούν αναπόσπαστα μέρη της θεραπείας του διαβήτη τύπου 2.

Πραγματοποιήθηκαν δεκατέσσερις διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με 7.056 ενήλικα άτομα με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της γλυκαιμικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης. 4.737 άτομα σε αυτές τις μελέτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη. Δώδεκα μελέτες είχαν διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδες, 8 με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης που κυμαίνονταν από 24 έως 80 εβδομάδες (με συνολική διάρκεια των μελετών έως και 104 εβδομάδες), μια μελέτη είχε περίοδο θεραπείας 28-εβδομάδων και μια μελέτη είχε διάρκεια 52 εβδομάδων με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης 52 και 104 εβδομάδων (συνολική διάρκεια της μελέτης 208 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια του διαβήτη κυμαινόταν από 1,4 έως 16,9 έτη. Το πενήντα τοις εκατό (50%) των ασθενών είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και το 11% είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το πενήντα ένα τοις εκατό (51%) των ατόμων ήταν άνδρες, το 84% ήταν Λευκοί, το 8% ήταν Ασιάτες, το 4% ήταν Μαύροι και το 4% ανήκαν σε άλλες φυλετικές ομάδες. Το ογδόντα ένα τοις εκατό (81%) των ατόμων είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 27 . Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

Διεξήχθη μία μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (DECLARE) με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε 17.160 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, για την αξιολόγηση της επίδρασης σε καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Μονοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24-εβδομάδων (με επιπλέον περίοδο επέκτασης) για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε άτομα με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ημερήσια αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2).

Στην περίοδο της επέκτασης, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι και την εβδομάδα 102 (-0,61%, και -0,17% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα την εβδομάδα 24 (LOCF^a) μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία

	Μονοθεραπεία	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N ^β	70	75
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,01	7,79
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,89	-0,23
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Άτομα (%) που πέτυχαν:		
HbA1c < 7%		
Προσαρμοσμένο για την έναρξη	50,8 [§]	31,6
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,13	88,77
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-3,16	-2,19
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^αLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν τη θεραπεία διάσωσης για τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία διάσωσης)

^βΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της διπλά-τυφλής μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου

[§]Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία

Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη κατάδειξης μη κατωτερότητας διάρκειας 52-εβδομάδων (με περιόδους επέκτασης 52- και 104-εβδομάδων), η δαπαγλιφλοζίνη αξιολογήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη συγκριτικά με μια σουλφονουρία (γλιπιζίδη) ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c > 6,5% και ≤ 10%). Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια μέση μείωση της HbA1c από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 52, συγκριτικά με τη γλιπιζίδη, καταδεικνύοντας επομένως μη κατωτερότητα (Πίνακας 3). Την εβδομάδα 104 η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή ήταν -0,32% για τη δαπαγλιφλοζίνη και -0,14% για τη γλιπιζίδη. Την εβδομάδα 208, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -0,10% για τη δαπαγλιφλοζίνη και 0,20% για τη γλιπιζίδη. Στις 52, 104 και 208 εβδομάδες, ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (3,5%, 4,3% και 5,0% αντίστοιχα) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε γλιπιζίδη (40,8%, 47,0% και 50,0% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ατόμων που παρέμειναν στη μελέτη την εβδομάδα 104 και την εβδομάδα 208 ήταν 56,2% και 39,7% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 50,0% και 34,6% για την ομάδα της γλιπιζίδης.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα την εβδομάδα 52 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης με γλιπιζίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη	Γλιπιζίδη + μετφορμίνη
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	7,69	7,74
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,52	-0,52
Διαφορά από το συνδυασμό γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)	0,00 ^δ (-0,11, 0,11)	
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,44	87,60
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-3,22	1,44
Διαφορά από το συνδυασμό γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Αρχή μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης

^bΤυχαιοποιημένα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση αποτελεσματικότητας στην έναρξη και τουλάχιστον μια μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δΜη κατώτερη του συνδυασμού γλιπιζίδης + μετφορμίνης

*p-τιμή < 0,0001

Η δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή ινσουλίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c στις 24 εβδομάδες συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$, Πίνακες 4, 5 και 6).

Οι μειώσεις της HbA1c, που παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 24, διατηρήθηκαν στις μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού (γλιμεπιρίδη και ινσουλίνη) με δεδομένα 48-εβδομάδων (γλιμεπιρίδη) και δεδομένα έως και 104-εβδομάδων (ινσουλίνη). Την εβδομάδα 48, όταν προστέθηκε στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο ήταν -0,30% και 0,38%, αντίστοιχα. Για τη μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 102 (-0,78% και 0,02% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τα 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Την εβδομάδα 104 για την ινσουλίνη (με ή χωρίς από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα), οι μειώσεις της HbA1c ήταν -0,71% και -0,06% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για την δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τις εβδομάδες 48 και 104, η δόση της ινσουλίνης παρέμεινε σταθερή σε σύγκριση με την αρχική τιμή στα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε μέση δόση 76 IU/ημέρα. Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου υπήρξε μέση αύξηση 10,5 IU/ημέρα και 18,3 IU/ημέρα από την αρχική τιμή (μέση δόση 84 και 92 IU/ημέρα) τις εβδομάδες 48 και 104, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη την εβδομάδα 104 ήταν 72,4% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και 54,8% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 24-εβδομάδων (LOCF^a) της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Μετφορμίνη ¹		Αναστολέας DPP-4 (σιταγλιπτίνη ²) ± μετφορμίνη ¹	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Εναρξη (μέση τιμή)	7,92	8,11	7,90	7,97
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c < 7%				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	40,6**	25,9		
Βάρος σώματος (kg)				
Εναρξη (μέση τιμή)	86,28	87,4	91,02	89,23
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Μετφορμίνη ≥ 1500 mg/ημέρα· ²σιταγλιπτίνη 100 mg/ημέρα

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^βΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της διπλά-τυφλής μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**p-τιμή < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

Πίνακας 5. Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 24-εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία (γλιμεπιρίδη) ή μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Σουλφονυλουρία (γλιμεπιρίδη ¹)		Σουλφονυλουρία + μετφορμίνη ²	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^β				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,07	8,15	8,08	8,24
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c < 7% (LOCF)^δ				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Βάρος σώματος (kg) (LOCF)^δ				
Έναρξη (μέση τιμή)	80,56	80,94	88,57	90,07
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹γλιμεπιρίδη 4 mg/ημέρα·

²Μετφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) ≥ 1500 mg/ημέρα συν μέγιστη ανεκτή δόση, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονυλουρίας, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη.

^aΤυχαιοποιημένοι και υπό θεραπεία ασθενείς με αρχική τιμή και τουλάχιστον μια μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη.

^βΣτήλες 1 και 2, η HbA1c προσδιορίστηκε από τη LOCF (βλ. υποσημείωση δ). Στήλες 3 και 4, η HbA1c προσδιορίστηκε από την LRM (βλ. υποσημείωση ε)

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^εLRM: Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που μειώνουν τη γλυκόζη

Πίνακας 6. Αποτελέσματα την εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη (ως μονοθεραπεία ή με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα ²	Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,58	8,46
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,90	-0,30
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Βάρος σώματος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,63	94,21
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,67	0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)¹		
Έναρξη (μέση τιμή)	77,96	73,96
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,16	5,08
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Άτομα με μέση μείωση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης κατά τουλάχιστον 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν από ή κατά την ημερομηνία της πρώτης ανοδικής τιτλοποίησης της δόσης ινσουλίνης, εφόσον χρειάζεται)

^bΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της διπλά-τυφλής μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή και την παρουσία από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**p-τιμή < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

¹Ανοδική τιτλοποίηση των σχημάτων ινσουλίνης (περιλαμβανομένης της βραχείας δράσης, ενδιάμεσης δράσης, και της βασικής ινσουλίνης) επιτρεπόταν μόνο εάν τα άτομα πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG).

²Το 50% των ατόμων ήταν υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης κατά την έναρξη, το 50% λάμβανε 1 ή 2 από του στόματος χορηγούμενο(α) αντιδιαβητικό(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) επιπρόσθετα με ινσουλίνη. Από τη δεύτερη αυτή ομάδα, το 80% ήταν υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης, το 12% ήταν υπό θεραπεία με μετφορμίνη + σουλφονυλουρία, και οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς

Συνολικά 1.236 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 (HbA1c ≥ 7,5% και ≤ 12%) συμμετείχαν σε δύο ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης

(5 mg ή 10 mg) σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς έναντι της θεραπείας με κάθε συστατικό μόνο του.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη (έως και 2.000 mg ημερησίως) παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά (Πίνακας 7) και οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) (σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά) και του σωματικού βάρους (σε σύγκριση με τη μετφορμίνη).

Πίνακας 7. Αποτελέσματα την εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μία ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη της θεραπείας συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε μη προθεραπευμένους ασθενείς

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Μετφορμίνη
N^β	211 ^β	219 ^β	208 ^β
HbA1c (%)			
Έναρξη (μέση τιμή)	9,10	9,03	9,03
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,98	-1,45	-1,44
Διαφορά από τη δαπαγλιφλοζίνη ^γ	-0,53*		
(95% ΔΕ)	(-0,74, -0,32)		
Διαφορά από τη μετφορμίνη ^γ	-0,54*	-0,01	
(95% ΔΕ)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης).

^βΌλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της διπλά-τυφλής μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου.

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.

*Τιμή p < 0,0001.

Θεραπεία συνδυασμού με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης

Σε μία 28-εβδομάδων, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη συγκρίθηκε ο συνδυασμός δαπαγλιφλοζίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1) με μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης (HbA1c $\geq$ 8% και $\leq$ 12%). Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν μείωση της HbA1c σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η θεραπεία συνδυασμού στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατέδειξε μεγαλύτερες μειώσεις της HbA1c από την έναρξη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα μίας μελέτης 28-εβδομάδων δαπαγλιφλοζίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι μονοθεραπείας δαπαγλιφλοζίνης και μονοθεραπείας εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + εξενατίδη 2 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης QW	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + εικονικό φάρμακο QW	Εξενατίδη 2 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης QW + εικονικό φάρμακο QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Έναρξη (μέση τιμή)	9,29	9,25	9,26
Μεταβολή από την έναρξη ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο (95% CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Άτομα (%) που πέτυχαν HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Σωματικό βάρος (kg)			
Έναρξη (μέση τιμή)	92,13	90,87	89,12
Μεταβολή από την έναρξη ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=μία φορά ημερησίως, QW=μία φορά εβδομαδιαίως, N=αριθμός των ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^aΗ προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS Means) και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, την περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA1c (< 9,0% ή ≥ 9,0%), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή.

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

Οι p-τιμές είναι όλες προσαρμοσμένες p-τιμές για πολλαπλότητα.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της FPG (-1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,33 έως 0,21 mmol/l [-6,0 έως 3,8 mg/dl]). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε σε μελέτες, που επεκτάθηκαν μέχρι την εβδομάδα 104.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της FPG την εβδομάδα 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), σε σύγκριση με -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) για τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (p < 0,001) και -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) για τη μονοθεραπεία εξενατίδης (p < 0,001).

Σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με $eGFR \geq 45$ έως < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας την εβδομάδα 24: $-1,19$ mmol/l ($-21,46$ mg/dl) σε σύγκριση με $-0,27$ mmol/l ($-4,87$ mg/dl) για το εικονικό φάρμακο ($p=0,001$).

Μεταγευματική γλυκόζη

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη γλιμεπιρίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών στις 24 εβδομάδες, που διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 48.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών στις 24 εβδομάδες, που διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 48.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών την εβδομάδα 28 σε σύγκριση με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο.

Σωματικό βάρος

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μία σουλφονουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους στις 24 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακες 4 και 5). Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν σε μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας. Στις 48 εβδομάδες, η διαφορά της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-2,22$ kg. Στις 102 εβδομάδες, η διαφορά της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-2,14$ και $-2,88$ kg, αντίστοιχα.

Ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη κατάδειξης μη κατωτερότητας, η δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη κατά $-4,65$ kg στις 52 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακας 3) που διατηρήθηκε στις 104 και 208 εβδομάδες ($-5,06$ kg και $-4,38$ kg, αντίστοιχα).

Ο συνδυασμός της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις βάρους σε σύγκριση με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο (Πίνακας 8).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 182 διαβητικά άτομα με τη χρήση απορροφησιομετρίας διπλής δέσμης ακτίνων X (DXA), που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος, κατέδειξε μειώσεις με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη, αντίστοιχα, στο σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος όπως μετράται με DXA και όχι στο μη λιπώδη ιστό ή την απώλεια υγρών. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη κατέδειξε αριθμητική μείωση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη σε μια υπομελέτη μαγνητικής τομογραφίας.

Αρτηριακή πίεση

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg οδήγησε σε μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την έναρξη της τάξεως του $-3,7$ mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά $-1,8$ mmHg έναντι $-0,5$ mmHg για τη συστολική και $-0,5$ mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν έως τις 104 εβδομάδες.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης την εβδομάδα 28 ($-4,3$ mmHg) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$) και τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ένα σύνολο 1.062 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (παρά την προϋπάρχουσα σταθερή αγωγή με έναν ΑΜΕΑ-Ι ή ΑRB σε μια μελέτη και έναν ΑΜΕΑ-Ι ή ΑRB μαζί με μια επιπρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία σε άλλη μελέτη) έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 12 των δύο μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με τη συνήθη αντιδιαβητική θεραπεία επέφερε βελτίωση της HbA1c και μείωσε τη διορθωμένη με εικονικό φάρμακο συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,1 και 4,3 mmHg, αντίστοιχα.

Σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με $eGFR \geq 45$ έως < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθημερινή στάση την εβδομάδα 24: -4,8 mmHg σε σύγκριση με -1,7 mmHg για το εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$).

Γλυκαιμικός έλεγχος σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (CKD) σταδίου 3Α ($eGFR \geq 45$ έως < 60 ml/min/1,73 m²)

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με $eGFR \geq 45$ έως < 60 ml/min/1,73 m² που είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη συνηθισμένη περίθαλψη. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Αποτελέσματα την εβδομάδα 24 μίας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης σε διαβητικούς ασθενείς με $eGFR \geq 45$ έως < 60 ml/min/1,73 m²

	Δαπαγλιφλοζίνη ^α 10 mg	Εικονικό φάρμακο ^α
N ^β	159	161
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,35	8,03
Μεταβολή από την έναρξη ^β	-0,37	-0,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^β (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	92,51	88,30
Ποσοστό μεταβολής από την έναρξη ^γ	-3,42	-2,02
Διαφορά στο ποσοστό μεταβολής από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^α Η μετφορμίνη ή η υδροχλωρική μετφορμίνη αποτελούσαν μέρος της συνηθισμένης περίθαλψης στο 69,4% και το 64,0% των ασθενών για τις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

^β Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^γ Προκύπτει από τη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

* $p < 0,001$

Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9\%$

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ατόμων με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9,0\%$, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την εβδομάδα 24 ως μονοθεραπεία (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: -2,04% και 0,19% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και ως επιπρόσθετη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: -1,32% και 0,53% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις

Η μελέτη της Επίδρασης της Δαπαγλιφλοζίνης σε Καρδιαγγειακά Συμβάντα (DECLARE) ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που διεξήχθη για την αξιολόγηση της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε καρδιαγγειακές εκβάσεις, όταν προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία υπόβαθρου. Όλοι οι ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και είτε τουλάχιστον δύο πρόσθετους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία ≥ 55 ετών σε άνδρες ή ≥ 60 ετών σε γυναίκες και ένα ή

περισσότερα από δυσλιπιδαιμία, υπέρταση ή τρέχουσα χρήση καπνού) είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Από τους 17.160 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 6.974 (40,6%) είχαν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και 10.186 (59,4%) δεν είχαν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. 8.582 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 8.578 σε εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για διάμεσο χρόνο 4,2 ετών.

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 63,9 έτη, 37,4% ήταν γυναίκες. Συνολικά, το 22,4% είχε διαβήτη για ≤ 5 έτη, η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 11,9 έτη. Η μέση HbA1c ήταν 8,3% και ο μέσος ΔΜΣ ήταν 32,1 kg/m².

Κατά την έναρξη, το 10,0% των ασθενών είχε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Η μέση τιμή eGFR ήταν 85,2 ml/min/1,73 m², το 7,4% των ασθενών είχε eGFR < 60 ml/min/1,73 m² και το 30,3% των ασθενών είχε μικρο- ή μακρολευκωματινουρία (UACR ≥ 30 έως ≤ 300 mg/g ή > 300 mg/g, αντίστοιχα).

Οι περισσότεροι ασθενείς (98%) χρησιμοποίησαν ένα ή περισσότερα διαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένης της μετφορμίνης (82%), της ινσουλίνης (41%) και της σουλφονυλουρίας (43%).

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν ο χρόνος έως το πρώτο συμβάν του σύνθετου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (MACE) και ο χρόνος έως το πρώτο συμβάν του σύνθετου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν το νεφρικό σύνθετο τελικό σημείο και η θνησιμότητα όλων των αιτιών.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα

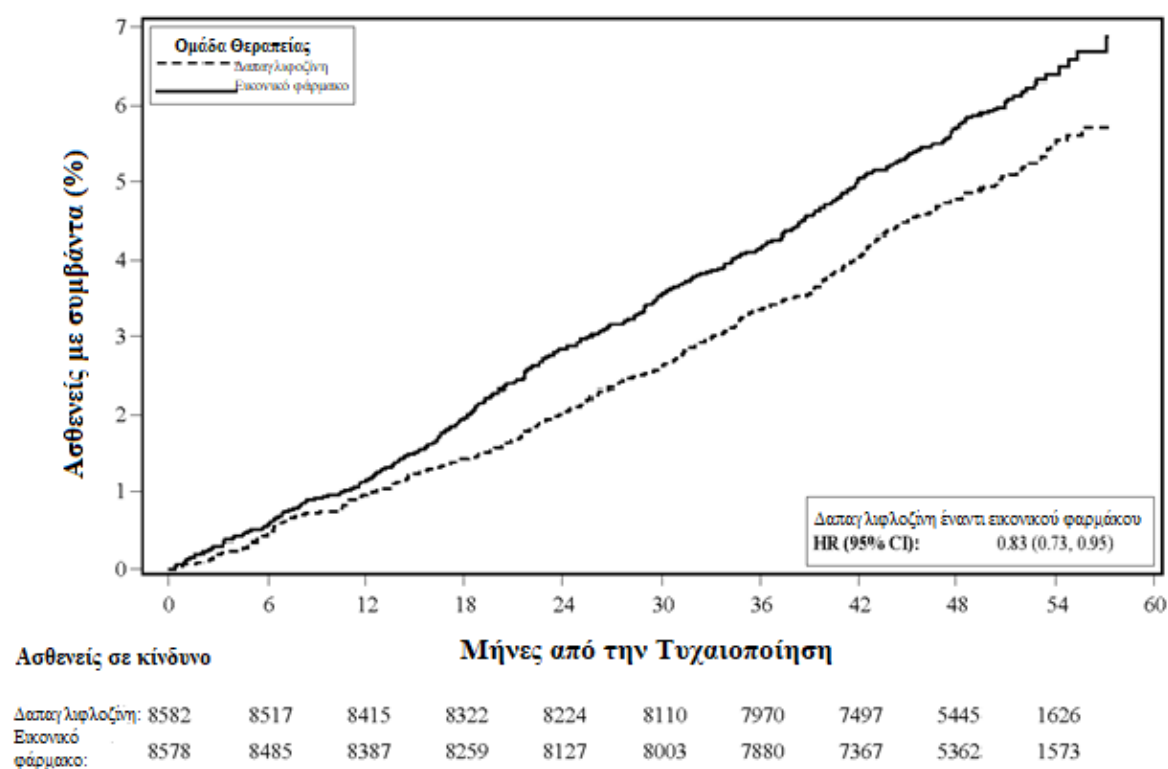
Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg κατέδειξε μη-κατωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου για το σύνθετο καρδιαγγειακό θάνατο, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (μονόπλευρη τιμή $p < 0,001$).

Καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακός θάνατος

Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg κατέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη του σύνθετου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο (Εικόνα 1). Η διαφορά στην επίδραση θεραπείας οφειλόταν στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς διαφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο (Εικόνα 2).

Το όφελος θεραπείας της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς με όσο και χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια κατά την έναρξη, και ήταν συνεπές σε όλες τις βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της νεφρικής λειτουργίας (eGFR) και της περιοχής.

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι το πρώτο περιστατικό νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο

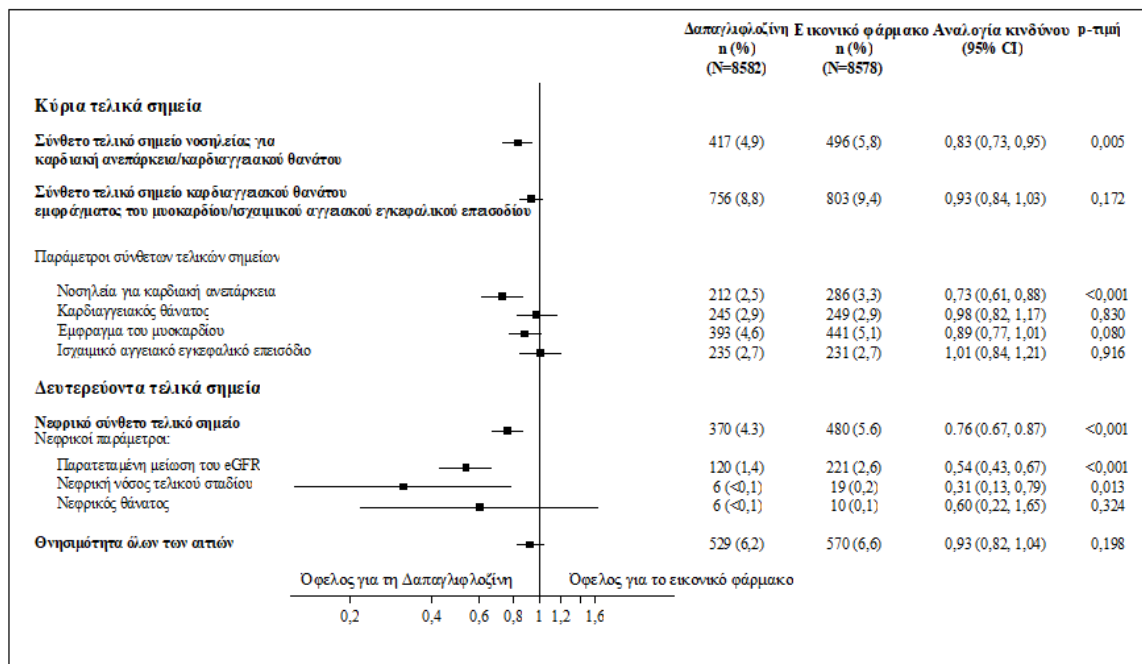


Ασθενείς σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο κατά την έναρξη της περιόδου.

HR = Αναλογία κινδύνου CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

Τα αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία παρουσιάζονται στην Εικόνα 2. Η ανωτερότητα της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου δεν αποδείχθηκε για το MACE ($p=0,172$). Ως εκ τούτου, το νεφρικό σύνθετο τελικό σημείο και η θνησιμότητα όλων των αιτιών δεν ελέγχθηκαν ως μέρος της διαδικασίας δοκιμής επιβεβαίωσης.

Εικόνα 2: Επιδράσεις θεραπείας για τα πρωτεύοντα σύνθετα τελικά σημεία και τις παραμέτρους τους, καθώς και για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία και τις παραμέτρους



Νεφρικό σύνθετο τελικό σημείο που ορίζεται ως: παρατεταμένη επιβεβαιωμένη $\geq 40\%$ ελάττωση του eGFR σε eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και/ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (αιμοκάθαρση ≥ 90 ημέρες ή μεταμόσχευση νεφρού, παρατεταμένος επιβεβαιωμένος eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και/ή νεφρικός ή καρδιαγγειακός θάνατος.

Οι τιμές p είναι αμφίπλευρες. Οι τιμές p για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία και για τις μεμονωμένες παραμέτρους είναι ονομαστικές. Ο χρόνος έως το πρώτο συμβάν αναλύθηκε με ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox. Ο αριθμός των πρώτων συμβάντων για τις μεμονωμένες παραμέτρους είναι ο πραγματικός αριθμός των πρώτων συμβάντων για κάθε παράμετρο και δεν προστίθεται στον αριθμό των συμβάντων στο σύνθετο τελικό σημείο.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Νεφροπάθεια

Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης συμβάντων του σύνθετου της επιβεβαιωμένης παρατεταμένης μείωσης του eGFR, της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, του νεφρικού ή καρδιαγγειακού θανάτου. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων οφειλόταν στις μειώσεις των συμβάντων νεφρικών παραμέτρων, την παρατεταμένη μείωση του eGFR, τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου και τον νεφρικό θάνατο (Εικόνα 2).

Η αναλογία κινδύνου (HR) για τον χρόνο έως τη νεφροπάθεια (παρατεταμένη μείωση του eGFR, νεφρική νόσος τελικού σταδίου και νεφρικός θάνατος) ήταν 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) για τη δαπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Επιπλέον, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τη νέα εμφάνιση της παρατεταμένης λευκωματινουρίας (HR 0,79 [95% CI 0,72, 0,87]) και οδήγησε σε μεγαλύτερη υποχώρηση της μακρολευκωματινουρίας (HR 1,82 [95% CI 1,51, 2,20]) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Μελέτη DAPA-HF: Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF $\leq 40\%$)

Η Δαπαγλιφλοζίνη και η Πρόληψη των Ανεπιθύμητων Εκβάσεων στην Καρδιακή Ανεπάρκεια (DAPA-HF) ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική ταξινόμηση II-IV κατά New York Heart Association [NYHA]) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF] $\leq 40\%$) για τον προσδιορισμό της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με εικονικό

φάρμακο, όταν προστέθηκε σε υπόβαθρο καθιερωμένης θεραπείας, στην επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Από τους 4.744 ασθενείς, 2.373 τυχαιοποιήθηκαν σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.371 σε εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για διάμεσο διάστημα 18 μηνών. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 66 ετών, το 77% ήταν άνδρες.

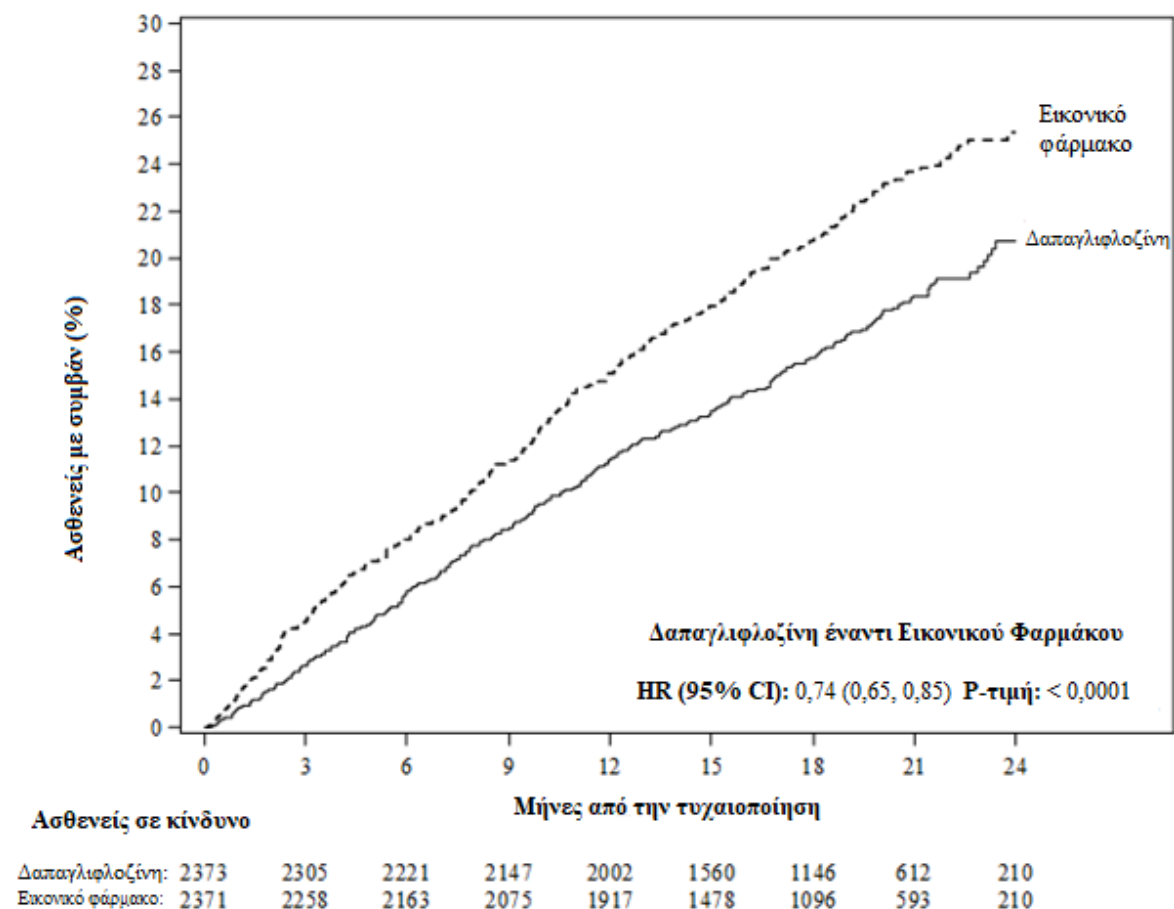
Κατά την έναρξη, το 67,5% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε κατά NYHA ως τάξης II, το 31,6% ως τάξης III και το 0,9% ως τάξης IV, το διάμεσο LVEF ήταν 32%, το 56% των καρδιακών ανεπαρκειών ήταν ισχαιμικές, το 36% ήταν μη ισχαιμικές και το 8% ήταν άγνωστης αιτιολογίας. Σε κάθε ομάδα θεραπείας, το 42% των ασθενών είχε ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και ένα επιπλέον 3% των ασθενών σε κάθε ομάδα κατηγοριοποιήθηκε ως έχοντες σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με βάση την $HbA1c \geq 6,5\%$ τόσο κατά την ένταξη όσο και κατά την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία σύμφωνα με τα πρότυπα περίθαλψης, το 94% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με ACE-I, ARB ή αναστολέα υποδοχέα αγγειοτασίνης-νεπριλυσίνης (ARNI, 11%), το 96% με β -αποκλειστή, το 71% με ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (MRA), το 93% με διουρητικό και το 26% είχε μια εμφυτεύσιμη συσκευή (με λειτουργία απινιδωτή).

Οι ασθενείς με $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ κατά την ένταξη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η μέση τιμή του $eGFR$ ήταν $66 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, το 41% των ασθενών είχε $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και το 15% είχε $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Καρδιαγγειακός θάνατος και επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσας επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια (HR 0,74 [95% CI 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Η επίδραση παρατηρήθηκε νωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (Εικόνα 3).

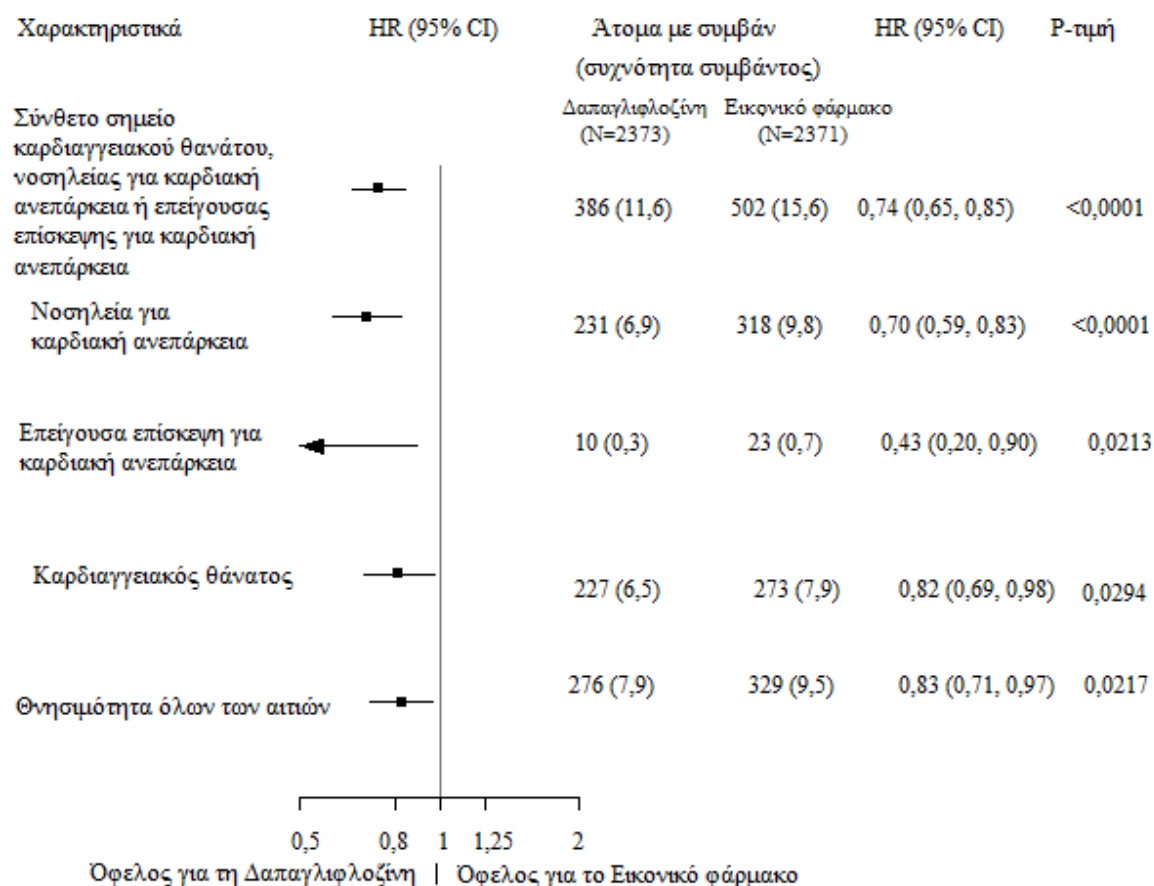
Εικόνα 3: Χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του σύνθετου σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσας επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια



Η επείγουσα επίσκεψη για καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε ως μια επείγουσα, μη προγραμματισμένη εκτίμηση από γιατρό, π.χ. σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, και χρήζουσα θεραπείας για την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (άλλη από μόνο μια αύξηση στη δόση των από στόματος διουρητικών). Ασθενείς σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο κατά την έναρξη της περιόδου.

Και οι τρεις συνιστώσες του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου συνέβαλαν ξεχωριστά στο αποτέλεσμα της θεραπείας (Εικόνα 4). Υπήρξαν λίγες επείγουσες επισκέψεις για καρδιακή ανεπάρκεια.

Εικόνα 4: Αποτελέσματα θεραπείας για το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες του και τη θνησιμότητα όλων των αιτιών



Η επείγουσα επίσκεψη για καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε ως μια επείγουσα, μη προγραμματισμένη εκτίμηση από γιατρό, π.χ. σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, και χρήζουσα θεραπείας για την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (άλλη από μόνο μια αύξηση στη δόση των από στόματος διουρητικών).

Ο αριθμός των πρώτων συμβάντων για τις μεμονωμένες συνιστώσες είναι οι πραγματικοί αριθμοί των πρώτων συμβάντων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των συμβάντων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο.

Οι συχνότητες συμβάντων παρουσιάζονται ως ο αριθμός των ατόμων με συμβάν ανά 100 ασθενείς-έτη παρακολούθησης.

Οι τιμές p για τις μεμονωμένες συνιστώσες και τη θνησιμότητα όλων των αιτιών είναι ονομαστικές.

Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε επίσης τον συνολικό αριθμό συμβάντων νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (πρώτο και επαναλαμβανόμενα) και καρδιαγγειακού θανάτου: υπήρξαν 567 συμβάντα στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης έναντι 742 συμβάντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Λόγος Συχνότητας (Rate Ratio) 0,75 [95% CI 0,65, 0,88], p=0,0002).

Το θεραπευτικό όφελος της δαπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τόσο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όσο και χωρίς διαβήτη. Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο της επίπτωσης καρδιαγγειακού θανάτου και επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με HR 0,75 (95% CI 0,63, 0,90) σε ασθενείς με διαβήτη και 0,73 (95% CI 0,60, 0,88) σε ασθενείς χωρίς διαβήτη.

Το θεραπευτικό όφελος της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν επίσης συνεπές και σε άλλες βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων συγχωρηγούμενης θεραπείας για καρδιακή ανεπάρκεια, της νεφρικής λειτουργίας (eGFR), της ηλικίας, του φύλου και της περιοχής.

Αναφερόμενη από ασθενείς έκβαση - συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας

Η επίδραση της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε με την Ολική Βαθμολογία Συμπτωμάτων του Ερωτηματολογίου Καρδιομυοπάθειας του Kansas City (KCCQ-TSS), το οποίο ποσοτικοποιεί τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των

συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, του περιφερικού οιδήματος, της δύσπνοιας και της ορθόπνοιας. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 100, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατάσταση υγείας.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα ένα στατιστικά σημαντικό και κλινικά σημαίνον όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από την έναρξη στον μήνα 8 στο KCCQ-TSS, (Λόγος Επιτυχίας 1,18 [95% CI 1,11, 1,26], $p < 0,0001$). Τόσο η συχνότητα των συμπτωμάτων όσο και η συμπτωματική επιβάρυνση συνέβαλαν στα αποτελέσματα. Όφελος παρατηρήθηκε τόσο στη βελτίωση των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας όσο και στην πρόληψη της επιδείνωσης των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας.

Στις αναλύσεις των ανταποκριθέντων, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαίνουσα βελτίωση στο KCCQ-TSS από την έναρξη στους 8 μήνες, οριζόμενο ως 5 βαθμούς ή περισσότερο, ήταν υψηλότερο για την ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαίνουσα επιδείνωση, που ορίζεται ως 5 βαθμοί ή περισσότερο, ήταν χαμηλότερο για την ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα οφέλη που παρατηρήθηκαν με τη δαπαγλιφλοζίνη παρέμειναν κατά την εφαρμογή πιο συντηρητικών ορίων αποκοπής για μεγαλύτερη κλινικά σημαίνουσα μεταβολή (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αριθμός και ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαίνουσα βελτίωση και επιδείνωση στο KCCQ-TSS στους 8 μήνες

Μεταβολή από την έναρξη στους 8 μήνες:	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg n ^a =2.086	Εικονικό φάρμακο n ^a =2.062		
<i>Βελτίωση</i>	n (%) βελτιώθηκαν ^β	n (%) βελτιώθηκαν ^β	Λόγος πιθανοτήτων ν ^γ (95% CI)	p-τιμή ^{στ}
≥ 5 βαθμούς	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 βαθμούς	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 βαθμούς	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
<i>Επιδείνωση</i>	n (%) επιδεινώθηκαν ^δ	n (%) επιδεινώθηκαν ^δ	Λόγος πιθανοτήτων ν ^ε (95% CI)	p-τιμή ^{στ}
≥ 5 βαθμούς	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 βαθμούς	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Αριθμός των ασθενών με ένα παρατηρηθέν KCCQ-TSS ή οι οποίοι πέθαναν πριν από τους 8 μήνες.

^β Αριθμός των ασθενών που είχαν παρατηρηθείσα βελτίωση τουλάχιστον 5, 10 ή 15 βαθμών από την έναρξη. Οι ασθενείς που πέθαναν πριν από το δεδομένο χρονικό σημείο καταλογίζονται ως μη έχοντες βελτίωση.

^γ Για τη βελτίωση, ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 ευνοεί τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg.

^δ Αριθμός των ασθενών που είχαν παρατηρηθείσα επιδείνωση τουλάχιστον 5 ή 10 βαθμών από την έναρξη. Οι ασθενείς που πέθαναν πριν από το δεδομένο χρονικό σημείο καταλογίζονται ως έχοντες επιδείνωση.

^ε Για την επιδείνωση, ένας λόγος πιθανοτήτων < 1 ευνοεί τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg.

^{στ} οι τιμές p είναι ονομαστικές.

Νεφροπάθεια

Υπήρξαν λίγα συμβάντα του νεφρικού σύνθετου καταληκτικού σημείου (επιβεβαιωμένη παρατεταμένη μείωση του eGFR ≥ 50%, ESKD ή νεφρικός θάνατος), η επίπτωση ήταν 1,2% στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 1,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη DELIVER: Καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας > 40%

Η Αξιολόγηση της Δαπαγλιφλοζίνης στη Βελτίωση των Ζωών των Ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια Διατηρημένου Κλάσματος Εξώθησης (DELIVER) ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 40 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική ταξινόμηση II-IV κατά New York Heart Association [NYHA]) με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) > 40% και στοιχεία δομικής καρδιακής νόσου, για τον προσδιορισμό της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

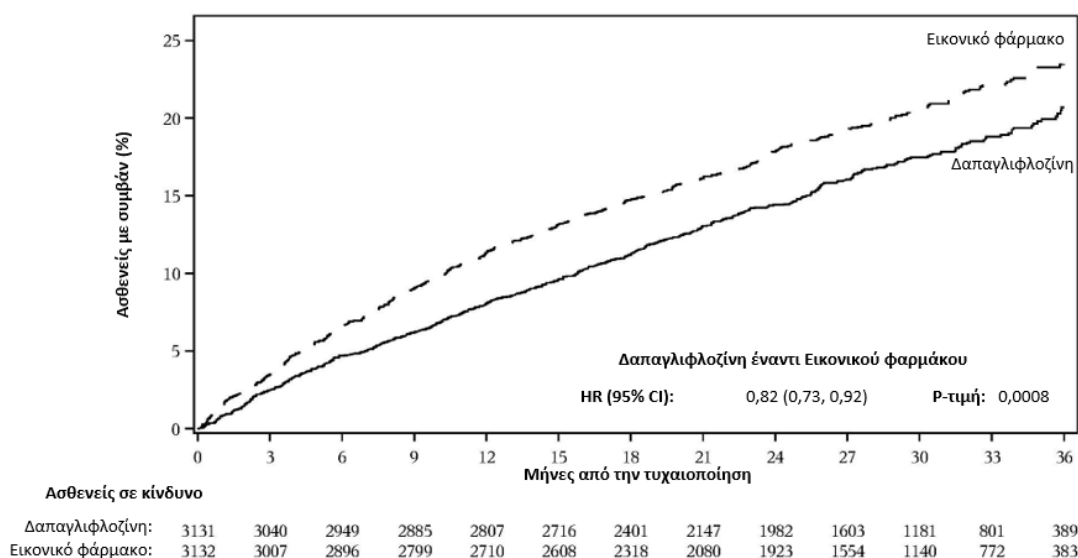
Από τους 6.263 ασθενείς, 3.131 τυχαιοποιήθηκαν σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 3.132 σε εικονικό φάρμακο και παρακολυθηθήκαν για διάμεση διάρκεια 28 μηνών. Η μελέτη περιλάμβανε 654 (10%) ασθενείς με υποξεία καρδιακή ανεπάρκεια (που ορίστηκαν ως τυχαιοποιημένοι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή εντός 30 ημερών από το εξιτήριο). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 72 ετών και το 56% ήταν άνδρες.

Κατά την ένταξη, το 75% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε κατά NYHA ως τάξης II, το 24% ως τάξης III και το 0,3% ως τάξης IV. Το διάμεσο LVEF ήταν 54%, το 34% των ασθενών είχε $LVEF \leq 49\%$, το 36% είχε $LVEF 50-59\%$ και το 30% είχε $LVEF \geq 60\%$. Σε κάθε ομάδα θεραπείας, το 45% είχε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία κατά την ένταξη περιλάμβανε ACEi/ARB/ARNI (77%), β-αποκλειστές (83%), διουρητικά (98%) και MRA (43%).

Το μέσο eGFR ήταν 61 ml/min/1,73 m², το 49% των ασθενών είχε $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m², το 23% είχε $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m² και το 3% είχε $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m².

Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της επίπτωσης του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσας επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια (HR 0,82 [95% CI 0,73, 0,92], $p=0,0008$) (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του σύνθετου καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσας επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια

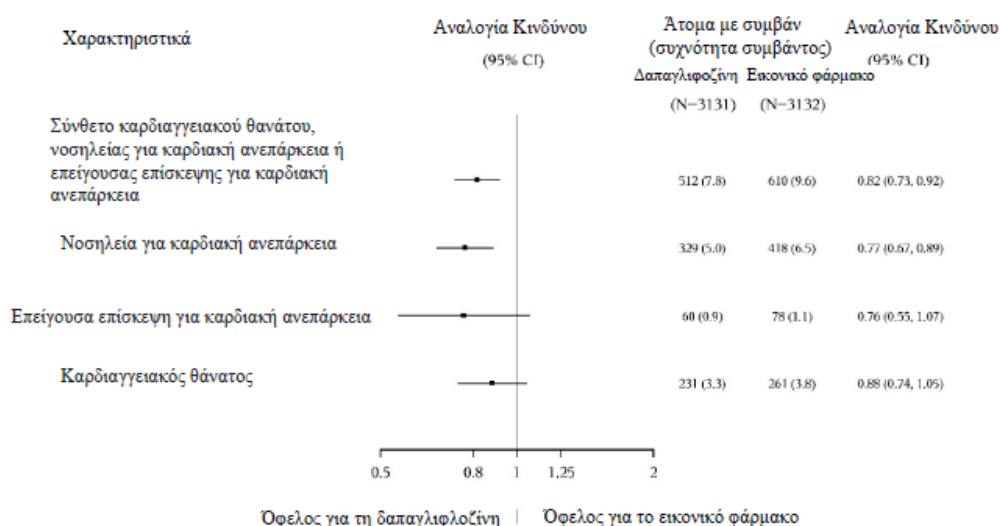


Η επείγουσα επίσκεψη για καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε ως μια επείγουσα, μη προγραμματισμένη εκτίμηση από γιατρό, π.χ. σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, και χρήζουσα θεραπείας για την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (άλλη από μόνο μια αύξηση στη δόση των από στόματος διουρητικών).

Ασθενείς σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο κατά την έναρξη της περιόδου.

Η Εικόνα 6 παρουσιάζει τη συνεισφορά των τριών συνιστωσών του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου στο αποτέλεσμα της θεραπείας.

Εικόνα 6: Αποτελέσματα θεραπείας για το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο και τις συνιστώσες του



Η επείγουσα επίσκεψη για καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε ως μια επείγουσα, μη προγραμματισμένη εκτίμηση από γιατρό, π.χ. σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, και χρήζουσα θεραπείας για την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (άλλη από μόνο μια αύξηση στη δόση των από στόματος διουρητικών).

Ο αριθμός των πρώτων συμβάντων για τις μεμονωμένες συνιστώσες είναι οι πραγματικοί αριθμοί των πρώτων συμβάντων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των συμβάντων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο.

Οι συχνότητες συμβάντων παρουσιάζονται ως ο αριθμός των ατόμων με συμβάν ανά 100 ασθενο-έτη παρακολούθησης.

Ο καρδιαγγειακός θάνατος, που παρουσιάζεται εδώ ως συνιστώσα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, ελέγχθηκε επίσης υπό τον επίσημο έλεγχο σφάλματος Τύπου 1 ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση του συνολικού αριθμού συμβάντων καρδιακής ανεπάρκειας (που ορίζονται ως πρώτη και επαναλαμβανόμενη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσες επισκέψεις για καρδιακή ανεπάρκεια) και καρδιαγγειακού θανάτου, υπήρξαν 815 συμβάντα στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης έναντι 1.057 συμβάντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Λόγος Συχνότητας (Rate Ratio) 0,77 [95% CI 0,67, 0,89], $p=0,0003$).

Το θεραπευτικό όφελος της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε όλο το εύρος των υποομάδων των ασθενών με LVEF $\leq 49\%$, $50-59\%$ και $\geq 60\%$. Τα αποτελέσματα ήταν επίσης συνεπή και στις άλλες βασικές υποομάδες που κατηγοριοποιήθηκαν ανά π.χ. ηλικία, φύλο, τάξη NYHA, επίπεδο NT-proBNP, υποξεία κατάσταση και κατάσταση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Αναφερόμενη από ασθενείς έκβαση - συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα ένα στατιστικά σημαντικό όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από την έναρξη στον μήνα 8 στο KCCQ-TSS, (Λόγος Επιτυχίας 1,11 [95% CI 1,03, 1,21], $p=0,0086$). Τόσο η συχνότητα των συμπτωμάτων όσο και η συμπτωματική επιβάρυνση συνέβαλαν στα αποτελέσματα.

Στις αναλύσεις των ανταποκριθέντων, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασε μέτρια (≥ 5 βαθμούς) ή μεγάλη (≥ 14 βαθμούς) επιδείνωση στο KCCQ-TSS από την έναρξη στους 8 μήνες ήταν χαμηλότερο για την ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη, το 24,1% των ασθενών υπό δαπαγλιφλοζίνη έναντι του 29,1% υπό εικονικό φάρμακο παρουσίασε μέτρια επιδείνωση (Λόγος

Πιθανοτήτων 0,78 [95% CI 0,64, 0,95]) και το 13,5% των ασθενών υπό δαπαγλιφλοζίνη έναντι του 18,4% υπό εικονικό φάρμακο παρουσίασε μεγάλη επιδείνωση (Λόγος Πιθανοτήτων 0,70 [95% CI 0,55, 0,88]). Το ποσοστό των ασθενών με μικρή προς μέτρια βελτίωση (≥ 13 βαθμοί) ή μεγάλη βελτίωση (≥ 17 βαθμοί) δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Καρδιακή ανεπάρκεια συνολικά στις μελέτες DAPA-HF και DELIVER

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών DAPA-HF και DELIVER, η αναλογία κινδύνου (HR) για τη δαπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου στο σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσας επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν 0,78 (95% CI 0,72, 0,85), $p < 0,0001$. Το αποτέλεσμα θεραπείας ήταν συνεπές σε όλο το εύρος του LVEF, χωρίς εξασθένιση του αποτελέσματος από το LVEF.

Σε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση σε επίπεδο ασθενών των μελετών DAPA-HF και DELIVER, η δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (HR 0,85 [95% CI 0,75, 0,96], $p=0,0115$). Και οι δύο μελέτες συνέβαλαν στο αποτέλεσμα.

Χρόνια νεφρική νόσος

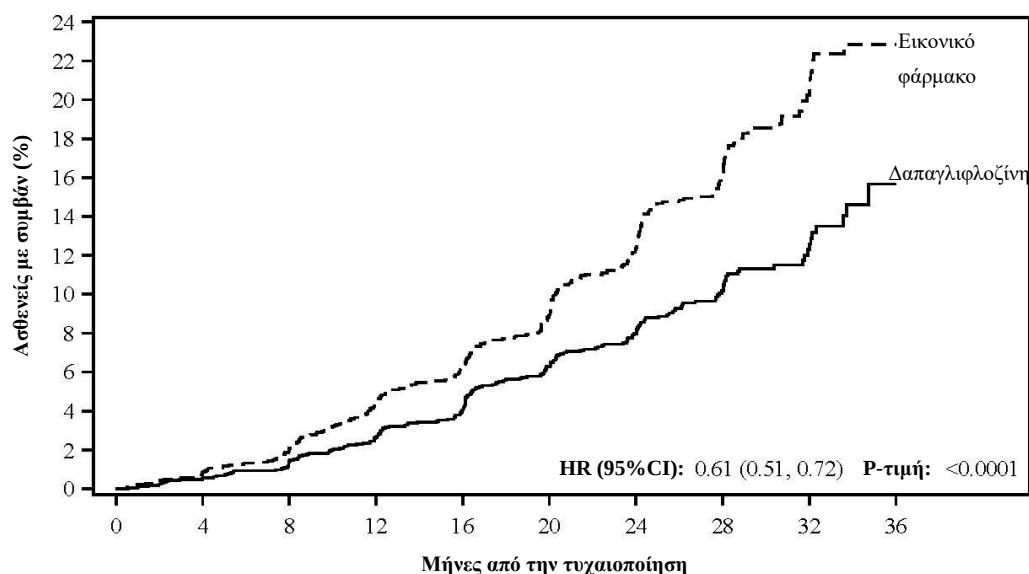
Η Μελέτη για την Εκτίμηση της Επίδρασης της Δαπαγλιφλοζίνης στις Νεφρικές Εκβάσεις και την Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (DAPA-CKD) ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (CKD) με $eGFR \geq 25$ έως ≤ 75 ml/min/1,73 m² και λευκωματινουρία (UACR ≥ 200 και ≤ 5.000 mg/g) για να προσδιορίσει την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, όταν προστέθηκε σε υπόβαθρο καθιερωμένης θεραπείας, στην επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου της παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 50\%$, της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESKD) (ορίζεται ως διατήρηση του $eGFR$ σε < 15 ml/min/1,73 m², θεραπεία χρόνιας διύλισης ή λήψη νεφρικού μοσχεύματος), του καρδιαγγειακού ή νεφρικού θανάτου.

Από τους 4.304 ασθενείς, 2.152 τυχαιοποιήθηκαν σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.152 σε εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για διάμεση διάρκεια 28,5 μηνών. Η θεραπεία συνεχιζόταν στην περίπτωση που το $eGFR$ έπεφτε σε επίπεδα κάτω από 25 ml/min/1,73 m² κατά τη διάρκεια της μελέτης και μπορούσε να συνεχιστεί στις περιπτώσεις που απαιτούνταν διύλιση.

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 61,8 έτη, το 66,9% ήταν άνδρες. Κατά την έναρξη, το μέσο $eGFR$ ήταν 43,1 ml/min/1,73 m² και το διάμεσο UACR ήταν 949,3 mg/g, το 44,1% των ασθενών είχε $eGFR$ 30 έως < 45 ml/min/1,73 m² και το 14,5% είχε $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m². Το 67,5% των ασθενών είχε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία σύμφωνα με τα πρότυπα περίθαλψης (SOC), το 97,0% των ασθενών υποβλήθηκε σε θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEi) ή αποκλειστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης (ARB).

Η μελέτη διακόπηκε νωρίς λόγω αποτελεσματικότητας πριν από την προγραμματισμένη ανάλυση σύμφωνα με μία σύσταση της ανεξάρτητης Επιτροπής Παρακολούθησης Δεδομένων. Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου της παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 50\%$, της εξέλιξης σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, του καρδιαγγειακού ή νεφρικού θανάτου. Με βάση την καμπύλη Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν εμφανές πως ξεκίνησε στους 4 μήνες και διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της μελέτης (Εικόνα 7).

Εικόνα 7: Χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, παρατεταμένη μείωση του eGFR $\geq 50\%$, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, καρδιαγγειακός ή νεφρικός θάνατος

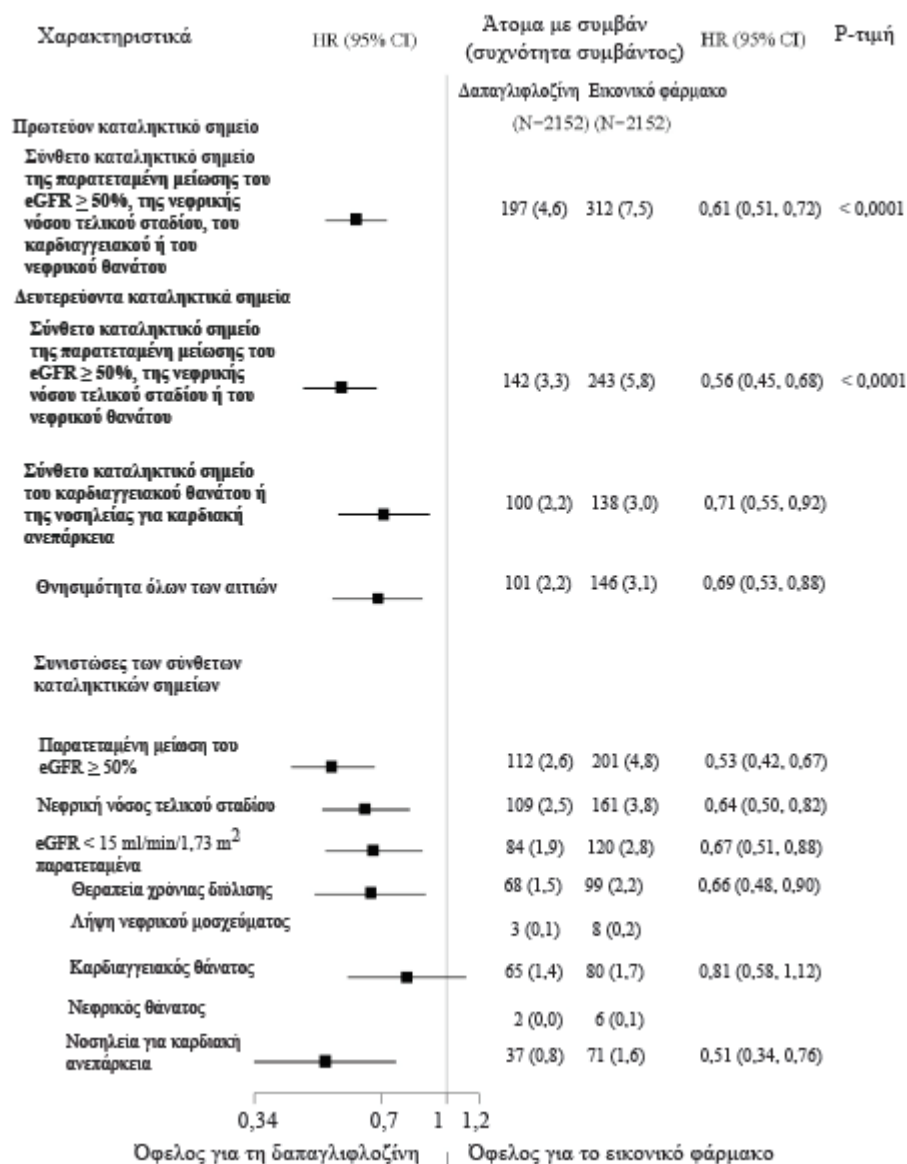


Ασθενείς σε κίνδυνο										
Δαπαγλιφλοζίνη:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Εικονικό φάρμακο:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Ασθενείς σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο στην αρχή της περιόδου.

Και οι τέσσερις συνιστώσες του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου συνέβαλαν ξεχωριστά στο αποτέλεσμα της θεραπείας. Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε επίσης την επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου της παρατεταμένη μείωσης του eGFR $\geq 50\%$, της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή του νεφρικού θανάτου και του σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου και της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη βελτίωσε την ολική επιβίωση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με σημαντική μείωση της θνησιμότητας όλων των αιτιών (Εικόνα 8).

Εικόνα 8: Αποτελέσματα θεραπείας για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία, τις συνιστώσες τους και τη θνησιμότητα όλων των αιτιών



Ο αριθμός των πρώτων συμβάντων για τις μεμονωμένες συνιστώσες είναι οι πραγματικοί αριθμοί των πρώτων συμβάντων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των συμβάντων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο. Οι συχνότητες συμβάντων παρουσιάζονται ως ο αριθμός των ατόμων με συμβάν ανά 100 ασθενούς-έτη παρακολούθησης. Οι υπολογισμοί της αναλογίας κινδύνου δεν παρουσιάζονται για τις υποομάδες με λιγότερα από 15 συμβάντα συνολικά, και στα δύο σκέλη συνδυασμένα.

Το θεραπευτικό όφελος της δαπαγλιφλοζίνης ήταν συνεπές σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χωρίς διαβήτη. Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο της παρατεταμένης μείωσης του eGFR $\geq 50\%$, της εξέλιξης σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, του καρδιαγγειακού ή νεφρικού θανάτου με HR 0,64 (95% CI 0,52, 0,79) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και 0,50 (95% CI 0,35, 0,72) σε ασθενείς χωρίς διαβήτη.

Το όφελος θεραπείας της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν επίσης συνεπές σε άλλες βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένου του eGFR, της ηλικίας, του φύλου και της περιοχής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Σε μια κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-24 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 39 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 33 σε εικονικό φάρμακο, ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, την ινσουλίνη ή τον συνδυασμό μετφορμίνης και ινσουλίνης. Κατά την

τυχαιοποίηση, το 74% των ασθενών ήταν ηλικίας < 18 ετών. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c για τη δαπαγλιφλοζίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 ήταν -0,75% (95% CI -1,65, 0,15). Στην ηλικιακή ομάδα < 18 ετών η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην HbA1c για τη δαπαγλιφλοζίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν -0,59% (95% CI -1,66, 0,48). Στην ηλικιακή ομάδα ≥ 18 ετών, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c ήταν -1,52% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (n=9) και 0,17% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n=6). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω σε μια επέκταση της ασφάλειας της μελέτης 28 εβδομάδων.

Καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσος

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων των μελετών με τη δαπαγλιφλοζίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαπαγλιφλοζίνης (C_{max}) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{max} και AUC_t της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ακολούθως της χορήγησης δόσεων 10 mg μια φορά ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης των 10 mg είναι 78%. Η χορήγηση με γεύμα υψηλών λιπαρών μείωσε τη C_{max} της δαπαγλιφλοζίνης έως και 50% και παρέτεινε τον T_{max} κατά προσέγγιση κατά 1 ώρα, αλλά δεν μετέβαλε την AUC συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 91% κατά προσέγγιση. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

Αποβολή

Οι μέσες τιμές τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 10 mg από το στόμα σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες απομακρύνονται κυρίως μέσω απέκκρισης στα ούρα, με ποσοστό μικρότερο του 2% ως αμετάβλητη δαπαγλιφλοζίνη. Μετά τη χορήγηση δόσης 50 mg [^{14}C]-δαπαγλιφλοζίνης, ανακτήθηκε το 96%, 75% στα ούρα και 21% στα κόπρανα. Στα κόπρανα, 15% κατά προσέγγιση της δόσης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση.

Γραμμικότητα

Η έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε αναλογικά ως προς την τμηματική δόση της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για έως και 24 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32%, 60% και 87% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές. Η επίδραση της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συστηματική έκθεση αξιολογήθηκε με ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού. Σε συνέπεια με τα προηγούμενα αποτελέσματα, το μοντέλο πρόβλεψε ότι η AUC ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν διέφερε ουσιαστικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χωρίς διαβήτη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στα άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως και 12% και 36% υψηλότερα, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Στα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40% και 67% υψηλότερα συγκριτικά με τους εξομοιωμένους υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα έως και 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την έκθεση σε ασθενείς > 70 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική (γλυκοζουρία) σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 10-17 ετών ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Φύλο

Η μέση AUC_{ss} της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι 22% υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

Σωματικό βάρος

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ογκογένεση, είτε σε ποντικούς είτε σε αρουραίους, σε οποιαδήποτε από τις δόσεις, που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια διετών μελετών καρκινογένεσης.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς αρουραίους και η έμμεση έκθεση κατά την όψιμη περίοδο κύησης (χρονικές περίοδοι που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης όσον αφορά στην ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφότερες με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη ελεγχόμενη δόση ήταν ≥ 15 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του βάρους των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών, που παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων, που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα, δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση περιόδου ανάκαμψης του ενός μηνός.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη προ-και-μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι μητέρες αρουραίοι δοσολογήθηκαν από την ημέρα 6 της κύησης μέχρι την ημέρα 21 της μεταγεννητικής περιόδου, και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. (Διεξήχθη μια δορυφορική μελέτη για την εκτίμηση των εκθέσεων δαπαγλιφλοζίνης στο γάλα και σε νεογνά). Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους θεραπευμένων μητέρων, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (οι συσχετιζόμενες με τη μητέρα και το νεογνό εκθέσεις στη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 1.415 φορές και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα (συνδέεται με εκθέσεις των νεογνών ≥ 29 φορές των τιμών στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη δόση. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα, στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση, συσχετίζεται με μητρική πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 19 φορές μεγαλύτερη της τιμής στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβryo-νεογνικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε για μεσοδιαστήματα που συμπίπτουν με τις σημαντικές περιόδους οργανογένεσης σε κάθε είδος. Δεν παρατηρήθηκαν ούτε μητρική τοξικότητα ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κονίκλους σε οποιαδήποτε ελεγχόμενη δόση. Η υψηλότερη μελετώμενη δόση συνδέεται με πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 1.191 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης. Στους αρουραίους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογόνος σε εκθέσεις έως και 1441 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)
Λακτόζη
Κροσποβιδόνη (E1202)
Διοξείδιο του πυριτίου (E551)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυ(βινυλαλκοόλη) (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350) (E1521)
Τάλκης (E553b)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/Alu.
Συσκευασίες των 14, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου.
Συσκευασίες των 30x1 και 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/15/1052/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/15/1052/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/003 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/15/1052/006 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/007 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Νοεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Σεπτεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Όποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση όφελους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1052/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/003 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

edistride 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1052/006 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/007 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

edistride 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 10 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 10 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Edistride και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Edistride
3. Πώς να πάρετε το Edistride
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Edistride
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Edistride και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Edistride

Το Edistride περιέχει τη δραστική ουσία δαπαγλιφλοζίνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται "αναστολείς του υπότυπου 2 του συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2)". Δρουν αποκλείοντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αποκλείοντας αυτή την πρωτεΐνη, το σάκχαρο του αίματος (γλυκόζη), το αλάτι (νάτριο) και το νερό απομακρύνονται από το σώμα σας μέσω των ούρων.

Ποια είναι η χρήση του Edistride

Το Edistride χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των:

- **Διαβήτης τύπου 2**
 - σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 10 ετών και μεγαλύτερα.
 - εάν ο διαβήτης σας τύπου 2 δεν μπορεί να ελεγχθεί με δίαιτα και άσκηση.
 - το Edistride μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη.
 - Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για δίαιτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.
- **Καρδιακή ανεπάρκεια**
 - σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και μεγαλύτερους) όταν η καρδιά δεν αντλεί αίμα τόσο καλά όσο πρέπει.
- **Χρόνια νεφρική νόσος**
 - σε ενήλικες με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2 και πώς βοηθά το Edistride;

- Στον διαβήτη τύπου 2 ο οργανισμός σας δεν συνθέτει αρκετή ινσουλίνη ή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα όπως καρδιοπάθεια ή νεφροπάθεια, τύφλωση και φτωχή κυκλοφορία αίματος στα χέρια και τα πόδια σας.
- Το Edistride δρα απομακρύνοντας την περίσσεια σακχάρου από το σώμα σας. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη της καρδιοπάθειας.

Τι είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και πώς βοηθά το Edistride;

- Αυτός ο τύπος καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται όταν η καρδιά δεν αντλεί αίμα στους πνεύμονες και στο υπόλοιπο σώμα τόσο καλά όσο πρέπει. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα και ανάγκη για νοσοκομειακή περίθαλψη.
- Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το να αισθάνεστε δύσπνοια, να αισθάνεστε κουρασμένοι ή πολύ κουρασμένοι συνέχεια και το πρήξιμο στους αστραγάλους.
- Το Edistride βοηθά στην προστασία της καρδιάς σας από το να επιδεινωθεί και βελτιώνει τα συμπτώματά σας. Μπορεί να μειώσει την ανάγκη να πάτε στο νοσοκομείο και μπορεί να βοηθήσει ορισμένους ασθενείς να ζήσουν περισσότερο.

Τι είναι η χρόνια νεφρική νόσος και πώς βοηθά το Edistride;

- Όταν έχετε χρόνια νεφρική νόσο, οι νεφροί σας μπορεί σταδιακά να χάσουν τη λειτουργία τους. Αυτό σημαίνει ότι δεν θα μπορούν να καθαρίσουν και να φιλτράρουν το αίμα σας όπως θα έπρεπε. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα και ανάγκη για νοσοκομειακή περίθαλψη.
- Το Edistride βοηθά στην προστασία των νεφρών σας από την απώλεια της λειτουργίας τους. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ορισμένους ασθενείς να ζήσουν περισσότερο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Edistride

Μην πάρετε το Edistride

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δαπαγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο

Διαβητική κετοξέωση:

- Εάν έχετε διαβήτη και εμφανίσετε αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας ή ταχεία απώλεια βάρους.
- Τα παραπάνω συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα σπάνιο αλλά σοβαρό, μερικές φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- Όταν λαμβάνετε θεραπεία με Edistride, μπορεί να εμφανιστεί διαβητική κετοξέωση ακόμα και εάν το σάκχαρο του αίματός σας είναι φυσιολογικό.

Εάν υποψιάζεστε ότι έχετε διαβητική κετοξέωση, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο και μην πάρετε αυτό το φάρμακο.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου:

- Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών

οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Edistride

- σε περίπτωση που έχετε "διαβήτη τύπου 1" - ο τύπος που συνήθως ξεκινά όταν είστε νέοι και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη. Το Edistride δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αυτής της πάθησης.
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη και έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς – ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα επιπρόσθετο ή ένα άλλο φάρμακο για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματος.
- σε περίπτωση που έχετε κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ – ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία με χαμηλότερη δόση.
- σε περίπτωση που παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπότασης). Περισσότερες πληροφορίες δίνονται στην παρακάτω παράγραφο κάτω από «Άλλα φάρμακα και Edistride».
- σε περίπτωση που έχετε πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην παράγραφο 4. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Edistride εάν έχετε κάποιο από αυτά τα σημεία.
- σε περίπτωση που έχετε ή εμφανίσετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), εμετό ή πυρετό ή σε περίπτωση που δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Edistride μέχρι να αναρρώσετε, προκειμένου να μην προκληθεί αφυδάτωση.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συχνά λοιμώξεις της ουροφόρου οδού. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ουρολοιμώξεις και ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να σας παρακολουθεί πιο στενά. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να αλλάξει προσωρινά τη θεραπεία σας εάν αναπτύξετε σοβαρή λοίμωξη.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Edistride.

Διαβήτης και φροντίδα των ποδιών

Εάν έχετε διαβήτη, είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε κάθε συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών που σας έχει δοθεί από τον επαγγελματία υγείας σας.

Γλυκόζη ούρων

Λόγω του τρόπου λειτουργίας του Edistride, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών και άνω)

Εάν είστε ηλικιωμένος, μπορεί να υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος οι νεφροί σας να λειτουργούν λιγότερο καλά και να λαμβάνετε θεραπεία με άλλα φάρμακα (βλ. επίσης «Νεφρική λειτουργία» παραπάνω και «Άλλα φάρμακα και Edistride» παρακάτω).

Παιδιά και έφηβοι

Το Edistride μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 10 ετών και μεγαλύτερα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Το Edistride δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Edistride

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας ιδίως:

- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φάρμακο, που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση νερού από τον οργανισμό (διουρητικό).
- σε περίπτωση που παίρνετε άλλα φάρμακα, τα οποία μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή κάποιο φάρμακο "σουλφονυλουρίας". Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων, για να αποτρέψει την εμφάνιση χαμηλών επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμίας).
- εάν παίρνετε λίθιο, επειδή το Edistride μπορεί να μειώσει την ποσότητα του λιθίου στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος, δεδομένου ότι δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σε περίπτωση που επιθυμείτε να θηλάσετε ή θηλάζετε, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη χρησιμοποιείτε το Edistride εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Edistride δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που ονομάζονται σουλφονυλουρίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και μεταβολές της όρασης και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Edistride.

Το Edistride περιέχει λακτόζη

Το Edistride περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Edistride

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Ποια είναι η δόση

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 10 mg καθημερινά.
- Ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με μια δόση των 5 mg, εάν έχετε πρόβλημα με το συκώτι σας.
- Ο γιατρός σας θα χορηγήσει την περιεκτικότητα που είναι κατάλληλη για την περίπτωσή σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.

- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτός ο τρόπος θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Edistride σε συνδυασμό με άλλο(α) φάρμακο(α). Θυμηθείτε να πάρετε αυτό(ά) το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

Η διατροφή και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματος. Εάν έχετε διαβήτη, είναι σημαντικό να παραμείνετε σε οποιοδήποτε πρόγραμμα διαίτας και άσκησης έχει συστήσει ο γιατρός σας ενώ παίρνετε το Edistride.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Edistride από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερα δισκία Edistride από όσο πρέπει, ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή επισκεφθείτε αμέσως ένα νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Edistride

Οι ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση που ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτώνται από το χρόνο που έχει παρέλθει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Εάν απομένουν 12 ώρες ή περισσότερο μέχρι την επόμενη δόση σας, να πάρετε τη δόση του Edistride αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση Edistride για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Edistride

Μην σταματήσετε να παίρνετε Edistride χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Εάν έχετε διαβήτη, τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **αγγειοοίδημα**, που παρατηρείται πολύ σπάνια (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 10.000 άτομα).
Αυτά είναι σημεία αγγειοοιδήματος:
- πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού
- δυσκολίες στην κατάποση
- κνίδωση και προβλήματα στην αναπνοή
- **διαβητική κετοξέωση** - αυτή είναι σπάνια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα)
Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):
- αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι

- υπερβολική δίψα
- ταχεία και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.
- ταχεία απώλεια βάρους

Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Edistride.

- **νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου** ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, που παρατηρείται πολύ σπάνια.

Σταματήστε να παίρνετε Edistride και επισκεφθείτε έναν γιατρό το ταχύτερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **ουρολοίμωξη**, που παρατηρείται συχνά (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 10 άτομα). Τα παρακάτω είναι σημεία σοβαρής λοίμωξης της ουροφόρου οδού:
 - πυρετός και/ή ρίγη
 - αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
 - πόνος στη μέση ή στα πλευρά σας.

Αν και δεν είναι συχνό, εάν δείτε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα** (υπογλυκαιμία) παρατηρούνται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς με διαβήτη που παίρνουν αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη. Τα παρακάτω είναι σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:
 - τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχυκαρδία
 - αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
 - αλλαγή στη διάθεσή σας ή αίσθημα σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Edistride:

Συχνές

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- δυσφορία κατά τη διούρηση (ούρηση), μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση (συχνουρία)
- μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- αυξήσεις του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- μειώσεις στην νεφρική κάθαρση κρεατινίνης (εμφανίζεται στις εξετάσεις) στην αρχή της θεραπείας
- ζάλη
- εξάνθημα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μυκητίαση

- απώλεια υπερβολικής ποσότητας σωματικών υγρών (αφυδάτωση, τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, λίγο ή καθόλου διούρηση ή γρήγορος καρδιακός παλμός)
- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- αυξήσεις στην κρεατινίνη (εμφανίζεται στις εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις) στην αρχή της θεραπείας
- αυξήσεις στην ουρία (εμφανίζεται στις εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις)

Πολύ σπάνιες

- φλεγμονή των νεφρών (διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Edistride

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στην κυψέλη μετά το "EXP" ή στο κουτί μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Edistride

- Η δραστική ουσία είναι η δαπαγλιφλοζίνη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Edistride 5 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Edistride 10 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 "το Edistride περιέχει λακτόζη"), κροσποβιδόνη (E1202), διοξείδιο του πυριτίου (E551), στεατικό μαγνήσιο (E470b).
 - επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυ(βινυλαλκοόλη) (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (3350) (E1521), τάλκης (E553b), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Edistride και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Edistride 5 mg είναι κίτρινα και στρογγυλά με διάμετρο 0,7 cm. Στη μια πλευρά φέρουν την ένδειξη "5" και στην άλλη πλευρά την ένδειξη "1427".

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Edistride 10 mg είναι κίτρινα και σχήματος ρόμβου με διαγώνιους περίπου 1,1 x 0,8 cm. Στη μια πλευρά φέρουν την ένδειξη "10" και στην άλλη πλευρά την ένδειξη "1428".

Τα δισκία Edistride 5 mg και Edistride 10 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 14, 28, ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου και των 30x1 ή 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

Österreich

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την δαπαγλιφλοζίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την πολυκυτταραιμία από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές και λαμβάνοντας υπόψη έναν ευλογοφανή μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και της πολυκυτταραιμίας. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την δαπαγλιφλοζίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δαπαγλιφλοζίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.