

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 5 mg филмирани таблетки
Edistride 10 mg филмирани таблитки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Edistride 5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин (*dapagliflozin*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 25 mg безводна лактоза.

Edistride 10 mg филмирани таблитки

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин (*dapagliflozin*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 50 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Edistride 5 mg филмирани таблетки

Жълти, двойно изпъкнали, кръгли, филмирани таблетки с диаметър 0,7 cm, с гравирани надпис „5” от едната страна и „1427” от другата страна.

Edistride 10 mg филмирани таблитки

Жълти, двойно изпъкнали, осмоъгълни филмирани таблетки със скосени ръбове, с диагонали приблизително 1,1 и 0,8 cm и с гравирани надпис „10” от едната страна, и „1428” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Edistride е показан при възрастни на и над 18 години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като:

Монотерапия

Когато само с диета и физическа активност не може да се постигне достатъчен гликемичен контрол при пациенти, при които употребата на метформин се смята за неуместна поради непоносимост.

Добавка при комбинирана терапия

В комбинация с други лекарствени продукти, които понижават глюкозата в кръвта, включително и инсулин, когато те, заедно с диета и физическа активност, не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различни комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия и добавка при комбинирана терапия

Препоръчителната дозировка е 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно като монотерапия и добавка при комбинирана терапия с други лекарствени продукти, които понижават глюкозата в кръвта, включително и инсулин. Когато дапаглифлозин се използва в комбинация с инсулин или стимулатор на инсулиновата секреция, като сулфонилурейно производно, може да се обмисли използването на по-ниска доза инсулин или стимулатор на инсулиновата секреция, за да се намали риска от развитие на хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ефикасността на дапаглифлозин зависи от бъбречната функция – при пациенти с умерено бъбречно увреждане е намалена, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане най-вероятно липсва. Не се препоръчва употребата на Edistride при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (пациенти с креатининов клирънс $[CrCl] < 60 \text{ ml/min}$ или изчислена скорост на гломерулна филтрация $[eGFR] < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 5 mg. Ако се понася добре, дозата може да се повиши до 10 mg (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Като цяло, не се препоръчва корекция на дозата въз основа на възрастта. Бъбречната функция и рискът за обемно изчерпване трябва да се вземат предвид (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради ограничения терапевтичен опит, при пациенти на 75 и повече години, не се препоръчва започване на лечение с дапаглифлозин.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дапаглифлозин при деца на възраст от 0 до < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Edistride може да се приема през устата веднъж дневно по всяко време на деня със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Edistride не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността на дапаглифлозин зависи от бъбречната функция – при пациенти с умерено бъбречно увреждане е намалена, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане най-вероятно липсва (вж. точка 4.2). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (пациенти с $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ или $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) по-висок процент от пациентите, лекувани с дапаглифлозин, са получили нежелани реакции като повишение на креатинина, фосфора, паратироидния хормон (PTH) и хипотония, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Не се препоръчва употребата на Edistride при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (пациенти с $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ или $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Edistride не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ или $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН).

Препоръчва се мониториране на бъбречната функция, както следва:

- Преди започване на лечение с дапаглифлозин и поне веднъж годишно след това (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).
- Преди започване на съвместно приложение с други лекарствени продукти, които могат да подгиснат бъбречната функция, и периодично след това.
- При бъбречна функция, клоняща към умерено бъбречно увреждане – поне 2 до 4 пъти годишно. Ако бъбречната функция падне под $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ или $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, лечението с дапаглифлозин трябва да бъде спряно.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничен опит от клинични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Експозицията на дапаглифлозин е повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване, хипотония и/или електролитен дисбаланс

Поради механизма си на действие, дапаглифлозин повишава диурезата, свързана с умерено понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1), което може да бъде по-ясно изразено при пациенти с много високи концентрации на глюкоза в кръвта.

Не се препоръчва употребата на дапаглифлозин при пациенти, приемащи бримкови диуретици (вж. точка 4.5), както и при пациенти с обемно изчерпване, например поради остро заболяване (като стомашно-чревно заболяване).

Трябва да се внимава при пациенти, при които понижаването на артериалното налягане, свързано с дапаглифлозин, може да е рисково, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или пациенти в старческа възраст.

В случаи на интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване, при пациентите на дапаглифлозин се препоръчва внимателно мониториране на вътресъдовия обем (напр. физикално изследване, измерване на артериалното налягане, лабораторни изследвания, включително и на хематокрита) и електролитите. Временно прекъсване на лечението с дапаглифлозин се препоръчва при пациенти, които развият обемно изчерпване, докато изчерпването се коригира (вж. точка 4.8).

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози дапаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми

пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с дапаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. В двата случая, лечението с дапаглифлозин може да се възобнови след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с дапаглифлозин, трябва да се вземат под внимание тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен аутоимунен диабет при възрастни [Latent autoimmune diabetes in adults, LADA], или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина, и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, инхибиторите на SGLT2 трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2, при пациенти с анамнеза за ДКА, по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на дапаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и дапаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се появява често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2.

Инфекции на пикочните пътища

В сборен анализ до 24 седмици, съобщенията за инфекции на пикочните пътища са по-чести при лекуваните с 10 mg дапаглифлозин пациенти, отколкото при получаващите плацебо (вж. точка 4.8). Пиелонефритът е нечест и честотата му е сходна с тази при контролните пациенти. Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск за инфекции на пикочните пътища; ето защо при лечение на пиелонефрит или уросепсис трябва да се обмисли временното спиране на приема на дапаглифлозин.

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти в старческа възраст съществува по-голяма вероятност за нарушение на бъбречната функция и/или да са на лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да причинят промени в бъбречната функция като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) и ангиотензин II-рецепторните блокери (АРБ). За пациенти в старческа възраст важат същите препоръки по отношение на бъбречната функция, както и за останалите пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

В групата на възраст ≥ 65 години по-голям процент от лекуваните с дапаглифлозин, отколкото получаващи плацебо пациенти, са имали нежелани реакции, свързани с бъбречно увреждане или недостатъчност. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с бъбречната функция, е повишаването на концентрацията на креатинина в серума, като повечето случаи са преходни и обратими (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст може да съществува по-голям риск за обемно изчерпване, както и по-голяма вероятност да са на лечение с диуретици. По-голям процент от лекуваните с дапаглифлозин пациенти на възраст ≥ 65 години са имали нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване (вж. точка 4.8).

Терапевтичният опит при пациенти на възраст на и над 75 години е ограничен. Не се препоръчва започване на лечение с дапаглифлозин при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при пациенти с I-II ФК по NYHA е ограничен, а при пациенти с III-IV ФК по NYHA липсва опит от клинични изпитвания на дапаглифлозин.

Употреба при пациенти, лекувани с пиоглитазон

Макар наличието на причинно-следствена връзка между употребата на дапаглифлозин и развитието на рак на пикочния мехур да е малко вероятно (вж. точки 4.8 и 5.3), като предпазна мярка не се препоръчва употребата на дапаглифлозин при пациенти, които са на съпътстващо лечение с пиоглитазон. Наличните за пиоглитазон епидемиологични данни говорят за малко повишаване на риска за развитие на рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон.

Повишен хематокрит

При лечение с дапаглифлозин се наблюдава повишаване на хематокрита (вж. точка 4.8); поради това се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Ампутации на долни крайници

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при провеждащи се дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите, както всички пациенти с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Комбинации, които не са проучвани

Употребата на дапаглифлозин в комбинация с аналози на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1) не е проучвана.

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на Edistride, урината на приемащите го пациенти ще е положителна за глюкоза.

Лактоза

Таблетките съдържат безводна лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Дапаглифлозин може да увеличи диуретичния ефект на тиазидите и на бримковите диуретици, и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и стимулатори на инсулиновата секреция

Инсулинът и стимулаторите на инсулиновата секреция, каквито са сулфанилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, когато се използват в комбинация с дапаглифлозин, може да е необходима по-ниска доза инсулин или стимулатор на инсулиновата секреция, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Дапаглифлозин се метаболизира главно чрез глюкурониране, медирано от UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

В *in vitro* проучвания дапаглифлозин нито инхибира цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Ето защо, не се очаква дапаглифлозин да повлиява метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дапаглифлозин

Проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия – главно при дизайн с еднократен прием, предполагат, че фармакокинетиката на дапаглифлозин не се повлиява от метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими), се наблюдава понижение с 22 % на системната експозиция (AUC) на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква и приложението с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) да има клинично значим ефект.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT1A9) се наблюдава повишаване с 55 % на системната експозиция на дапаглифлозин, без обаче това да има клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата.

Ефекти на дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

В проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия – главно при еднократен прием, дапаглифлозин не повлиява фармакокинетиката на метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-gp), варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9) или на антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинация от еднократна доза дапаглифлозин 20 mg и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до повишаване с 19 % на AUC на симвастатин и повишаване с 31 % на AUC на симвастатиновата киселина. Повишените експозиции на симвастатин и симвастатинова киселина не се смятат за клинично значими.

Други взаимодействия

Ефектите на тютюнопушене, диета, прием на растителни продукти и алкохол върху фармакокинетиката на дапаглифлозин не са проучвани.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерването на 1,5-AG е ненадежно при оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Използвайте алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на дапаглифлозин при бременни жени. Проучванията при плъхове показват токсични ефекти върху развиващия се бъбрек през периода, съответстващ на втория и третия триместър от бременността при хора (вж. точка 5.3). Ето защо, употребата на дапаглифлозин не се препоръчва през втория и третия триместър на бременността.

При установяване на бременност, лечението с дапаглифлозин следва да се прекрати.

Кърмене

Не е известно дали дапаглифлозин и/или метаболитите му се екскретират в кърмата при хора. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично-медиирани ефекти върху сукалчетата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Дапаглифлозин не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на дапаглифлозин върху фертилитета при хора не е проучван. При мъжки и женски плъхове, дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета при нито една от тестваните дози.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Edistride не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска за развитие на хипогликемия при едновременно приложение на дапаглифлозин със сулфанилурейни производни или инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В предварително уточнения сборен анализ на 13 плацебо-контролирани клинични изпитвания 2 360 пациенти са лекувани с 10 mg дапаглифлозин и 2 295 пациенти с плацебо.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е хипогликемията, която зависи от типа основно лечение, използвано във всяко едно от проучванията. Честотата на незначителни епизоди на хипогликемия е сходна в различните терапевтични групи, включително плацебо, с изключение на изпитванията на добавяне на дапаглифлозин към лечение със сулфанилурейно производно и на добавяне при лечение с инсулин. При комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и добавяне към инсулин има по-висока честота на развитие на хипогликемия (вж. *Хипогликемия* по-долу).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В плацебо-контролираните клинични изпитвания са идентифицирани изброените по-долу реакции. Нито една не е дозозависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системно-органен клас (СОК). Категориите по честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции в плацебо-контролирани проучвания^a

Системо-органен клас	Много чести	Чести*	Нечести**	Редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции ^{*b,c} Инфекции на пикочните пътища ^{*b,d}	Микотична инфекция ^{**}	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипогликемия (при едновременна употреба със СУ лекарствен продукт или		Обемно изчерпване ^{b,e} Жажда ^{**}	Диабетна кетоацидоза ⁱ

	инсулин) ^b			
Нарушения на нервната система		Замайване		
Стомашино-чревни нарушения			Констипация** Сухота в устата**	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба*		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Полиурия* ^f	Никтурия** Бъбречно увреждане**, ^b	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вулво-вагинален сърбеж** Генитален сърбеж**	
Изследвания		Повишаване на хематокрита ^g Намален бъбречен клирънс на креатинина ^b Дислипидемия ^h	Повишаване на креатинина в кръвта**, ^b Повишаване на уреята в кръвта** Намаляване на теглото**	

^aВ таблицата са показани данни до 24 седмици (краткосрочни), независимо от приложението на животоспасяващи лекарства.

^bЗа допълнителна информация вижте съответната подточка по-долу.

^c„Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции” включват например предварително дефинираните предпочитани термини: вулво-вагинална гъбична инфекция, вагинална инфекция, баланит, генитална гъбична инфекция, вулво-вагинална кандидоза, вулвовагинит, кандидозен баланит, генитална кандидоза, генитална инфекция, генитална инфекция при мъже, инфекция на penisа, вулвит, бактериален вагинит, абсцес на вулвата.

^dИнфекция на пикочните пътища включва следните предпочитани термини, изброени по реда на честотата на съобщаване: инфекция на пикочните пътища, цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*, инфекция на пикочо-половите пътища, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция на бъбреците и простатит.

^e„Обемно изчерпване” включва например предварително дефинираните предпочитани термини: дехидратация, хиповолемия, хипотония.

^f„Полиурия” включва предпочитаните термини: полакиурия, полиурия, повишена продукция на урина.

^gСредната промяна на хематокрита в сравнение с изходната стойност е 2,30 % за 10 mg дапаглифлозин спрямо -0,33 % за плацебо. Стойности на хематокрита > 55 % се съобщават при 1,3 % от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с 0,4 % при лицата с плацебо.

^hСредната промяна в проценти в сравнение с изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин спрямо плацебо са съответно: общ холестерол 2,5 % спрямо 0,0 %; HDL-холестерол 6,0 % спрямо 2,7 %; LDL-холестерол 2,9 % спрямо -1,0 %; триглицериди -2,7 % спрямо -0,7 %.

ⁱВиж. точка 4.4.

*Съобщени при ≥ 2 % от лицата и с ≥ 1 % повече и най-малко 3 души повече при пациентите, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

**Съобщени от изследователя като възможно свързани, вероятно свързани или свързани с лечението и съобщени при $\geq 0,2$ % и с $\geq 0,1$ % повече при поне 3 повече от пациентите, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с получавалите плацебо пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

Честотата на развитие на хипогликемия зависи от вида на основното лечение, използвано във всяко едно проучване.

В проучвания на дапаглифлозин като монотерапия, както и като допълнение към метформин или към ситаглиптин (със или без метформин), честотата на незначителни епизоди на хипогликемия е сходна (< 5 %) в различните терапевтични групи, включително и плацебо, до 102 седмици на лечение. Във всички проучвания значимите епизоди на хипогликемия са нечести и със сравними честоти в групите на дапаглифлозин и плацебо. В проучванията с добавяне към лечение със сулфониурейно производно или добавяне при лечение с инсулин честотите на развитие на хипогликемия са по-високи (вж. точка 4.5).

В проучване на добавяне на дапаглифлозин към лечение с глимепирид, на седмица 24 и 48 съобщенията за незначителни епизоди на хипогликемия са с по-висока честота в групата на лечение с 10 mg дапаглифлозин плюс глимепирид (съответно 6,0 % и 7,9 %), отколкото в групата на плацебо плюс глимепирид (съответно 2,1 % и 2,1 %).

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с инсулин се съобщават епизоди на значителна хипогликемия при 0,5 % и 1,0 % от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, съответно на седмици 24 и 104 и при 0,5 % от лицата, лекувани с плацебо плюс инсулин, на седмици 24 и 104. На седмици 24 и 104 се съобщават епизоди на незначителна хипогликемия, съответно при 40,3 % и 53,1 % от лицата, получаващи 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, и при 34,0 % и 41,6 % от лицата, получаващи плацебо плюс инсулин.

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с метформин и сулфониурейно производно до 24 седмици, не са докладвани големи епизоди на хипогликемия. Докладвани са малки епизоди на хипогликемия при 12,8 % от лицата, които получават 10 mg дапаглифлозин плюс метформин и сулфониурейно производно, и при 3,7 % от лицата, които получават плацебо плюс метформин и сулфониурейно производно.

Обемно изчерпване

Реакции, свързани с обемно изчерпване (включващи съобщения за дехидратация, хиповолемия или хипотония), се съобщават съответно при 1,1 % и 0,7 % от пациентите, получаващи 10 mg дапаглифлозин и плацебо; сериозни реакции са настъпили при < 0,2 % от пациентите, като са равномерно разпределени между 10 mg дапаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции

Вулвовагинит, баланит и свързани с тях инфекции се съобщават при 5,5 % и 0,6 % от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Повечето инфекции са били леки до умерено тежки и пациентите са се повлияли от първоначалния курс стандартно лечение, като рядко са водели до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жени (съответно 8,4 % и 1,2 % за дапаглифлозин и плацебо), а при пациентите с анамнеза за такива съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

Инфекции на пикочните пътища

Съобщенията за инфекции на пикочните пътища са по-чести при пациенти на 10 mg дапаглифлозин, отколкото на плацебо (съответно 4,7 % спрямо 3,5 %; вж. точка 4.4). Повечето инфекции са били леки до умерено тежки и пациентите са се повлияли от първоначалния курс стандартно лечение, като рядко са водели до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жени, а при пациентите с анамнеза за такива съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

Повишен креатинин

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишения креатинин са групирани (напр. намален бъбречен клирънс на креатинина, бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта и намалена скорост на гломерулна филтрация). Тази група реакции е съобщена при 3,2 % и 1,8 % от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. При пациентите с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен (изходни стойности на $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), тази група реакции се съобщава при 1,3 % и 0,8 % от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Тези реакции са по-чести при

пациентите с изходни стойности на $eGFR \geq 30$ и < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % 10 mg дапаглифлозин спрямо 9,3 % плацебо).

Допълнителната оценка при пациенти с нежелани събития, свързани с бъбреците показва, че повечето са имали промени в серумния креатинин от $\leq 0,5$ mg/dl спрямо изходните стойности. Повишението на креатинина обикновено е преходно при продължително лечение или обратимо - след преустановяване на лечението.

Паратиреоиден хормон (PTH)

Наблюдавани са случаи на леко повишаване на серумната концентрация на PTH, като повишаването е по-голямо при пациенти с по-висока изходна концентрация на PTH. Измерванията на минералната костна плътност при пациенти с нормална или умерено увредена бъбречна функция не свидетелстват за загуба на костна маса за период на лечение от две години.

Злокачествени образувания

По време на клиничните изпитвания общият процент пациенти със злокачествени или неуточнени тумори е сходен при лекуваните с дапаглифлозин (1,50 %) и с плацебо/сравнителен продукт (1,50 %) пациенти, а от проучванията при животни няма данни за карциногенен или мутагенен потенциал (вж. точка 5.3). По отношение на случаите на тумори на различните органни системи, за някои тумори (пикочен мехур, простата, гърда) относителният риск, свързан с дапаглифлозин, е над 1, а за други (напр. кръв и лимфна система, яйчник, пикочни пътища) е под 1, като това не води до повишаване на цялостния риск от развитие на неоплазми, свързани с приема на дапаглифлозин. При нито една от органните системи повишаването или намаляването на риска не е статистически значимо. Като се има предвид липсата на туморни находки в неклиничните изпитвания, както и краткия латентен период между първата експозиция на лекарството и диагностицирането на тумор, се смята, че причинно-следствена връзка е малко вероятна. Тъй като към числения дисбаланс при тумори на гърдата, пикочния мехур и простатата, трябва да се подхожда с повишено внимание, този въпрос ще бъде допълнително проучван в изпитвания след получаване на разрешение за употреба.

Специфични популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Нежелани реакции, свързани с бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност, са съобщени при 7,7 % от лекуваните с дапаглифлозин пациенти на възраст ≥ 65 години и при 3,8 % от получавалите плацебо пациенти (вж. точка 4.4). Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с бъбречната функция, е повишаването на серумната концентрация на креатинина. Повечето от тези нежелани реакции са преходни и обратими. При пациенти на възраст ≥ 65 години обемно изчерпване, съобщавано най-често като хипотония, е съобщено съответно при 1,7 % и 0,8 % от пациентите на дапаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При здрави доброволци дапаглифлозин, приет перорално в еднократни дози до 500 mg (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора), не показва токсичност. Тези доброволци са имали откриваема глюкоза в урината за период от време, съответстващ на приетата доза (поне 5 дни за 500 mg), като няма съобщения за дехидратация, хипотония или електролитен дисбаланс, както и клинично значими ефекти върху QTc-интервала. Честотата на развитие на хипогликемия е сходна с тази при прием на плацебо. В клинични проучвания, в

които еднократни дневни дози до 100 mg (10 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора) са прилагани в продължение на 2 седмици при здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2, честотата на развитие на хипогликемия е малко по-висока, отколкото при прием на плацебо и не е дозозависима. Честотите на нежелани събития, включително дехидратация или хипотония, са сходни с тези при прием на плацебо и липсват клинично значими дозозависими промени в лабораторните параметри, включително серумните електролити и биомаркерите за бъбречна функция.

В случай на предозиране трябва да се започне поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента. Отстраняването на дапаглифлозин чрез диализа не е проучвано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, други лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини, АТС код: А10ВХ09

Механизъм на действие

Дапаглифлозин е мощен (K_i : 0,55 nM), селективен и обратим инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2).

SGLT2 се експресира селективно в бъбрека, без експресия в над 70 други локализации в различни органи и тъкани, включително черен дроб, скелетни мускули, мастна тъкан, гърда, пикочен мехур и мозък. SGLT2 е основният транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат обратно в циркулацията. Въпреки наличието на хипергликемия при захарен диабет тип 2, реабсорбцията на филтрираната глюкоза продължава. Дапаглифлозин подобрява стойностите на глюкозата в кръвта както постпрандиално, така и на гладно, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до повишена екскреция на глюкоза с урината. Тази екскреция с урината (глюкозуретичен ефект) се наблюдава след първата доза, запазва се през 24-часовия дозов интервал и през цялото лечение. Количеството глюкоза, което се отстранява чрез бъбреците по този механизъм, зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Дапаглифлозин не повлиява нормалната ендогенна продукция на глюкоза в отговор на хипогликемия. Дапаглифлозин действа независимо от инсулиновата секреция и ефектите на инсулина. В клиничните проучвания на Edistride се установява подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (бета-клетъчен НОМА).

Екскрецията на глюкоза с урината (глюкозурия), индуцирана от дапаглифлозин, се свързва с калорийна загуба и намаляване на телесното тегло. Инхибирането на глюкозния и натриевия котранспорт от дапаглифлозин е свързан с лека диуреза и транзиторна натриуреза.

Дапаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са важни за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е с > 1 400 пъти по-голям афинитет към SGLT2, отколкото към SGLT1 – основният транспортер в червата, отговорен за резорбцията на глюкоза.

Фармакодинамични ефекти

След приложение на дапаглифлозин при здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2, е наблюдавано повишаване на количеството екскретирана в урината глюкоза. При пациенти със захарен диабет тип 2, приемали дапаглифлозин в доза 10 mg дневно в продължение на 12 седмици, е установена уринна екскреция на 70 g глюкоза дневно (съответстващи на 280 kcal дневно). Данни за задържане на глюкозната екскреция са наблюдавани при пациенти със захарен диабет тип 2, приемали 10 mg дапаглифлозин дневно в продължение на до 2 години.

Екскрецията на глюкоза с урината при прием на дапаглифлозин води също така до осмотична диуреза и увеличаване на обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2. Повишаването на обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, се задържа на 12-а седмица, като възлиза приблизително на 375 ml дневно. Повишаването на обема на урината е свързано с леко и преходно повишаване на екскрецията на натрий с урината, което не е свързано с промени в концентрацията на натрий в серума.

Екскрецията на пикочна киселина с урината също се повишава преходно (за 3-7 дни) и се съпровожда от трайно понижаване на серумната концентрация на пикочна киселина. На 24-ата седмица понижаването на серумната концентрация на пикочната киселина варира от -48,3 до -18,3 микромола/l (-0,87 до -0,33 mg/dl).

Клинична ефикасност и безопасност

Тринадесет двойнослепи, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания са проведени при 6 362 пациенти със захарен диабет тип 2, за оценка на ефикасността и безопасността на Edistride; 4 273 от пациентите в тези изпитвания са лекувани с дапаглифлозин. Дванадесет от изпитванията са с период на лечение от 24 седмици, 8 с дългосрочно разширение от 24 до 80 седмици (до обща продължителност на изпитването от 104 седмици) и едно от изпитванията е с продължителност 52 седмици с дългосрочни разширения от 52 и 104 седмици (обща продължителност на изпитването от 208 седмици). Средната давност на диабета е от 1,4 до 16,9 години. С бъбречно увреждане в лека степен са петдесет и два процента (52 %) от пациентите, а 11 % са с умерено бъбречно увреждане. Петдесет и един процента (51 %) от пациентите са мъже, 84 % са бели, 9 % са азиатци, 3 % са чернокожи и 4 % са с друга расова принадлежност. Осемдесет процента (80 %) от пациентите са с индекс на телесна маса (BMI) ≥ 27 . Освен това, две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания са проведени при пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония.

Гликемичен контрол

Монотерапия

Проведено е двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици (с допълнителен период на удължаване), за оценка на безопасността и ефикасността на монотерапията с Edistride при пациенти със захарен диабет тип 2, с неадекватен контрол. Лечението с дапаглифлозин веднъж дневно води до статистически значимо ($p < 0,0001$) понижаване на HbA1c в сравнение с плацебо (Таблица 2).

В периода на удължаване, понижаването на HbA1c се задържа до 102-а седмица (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо, съответно -0,61 % и -0,17 %).

Таблица 2. Резултати на 24-а седмица (LOCF^a) от плацебо-контролирано изпитване на дапаглифлозин като монотерапия

	Монотерапия	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Изходен (среден)	8,01	7,79
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-0,89	-0,23
Разлика в сравнение с плацебо ^c	-0,66*	
(95 % CI)	(-0,96; -0,36)	
Пациенти (%), при които се постига: HbA1c < 7 %		
коригиран по изходна стойност	50,8 [§]	31,6
Телесно тегло (kg)		
Изходно (средно)	94,13	88,77
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-3,16	-2,19
Разлика в сравнение с плацебо ^c	-0,97	
(95 % CI)	(-2,20; -0,25)	

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).

^bВсички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпо изпитване през краткосрочния двойносляп период.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати) спрямо изходната стойност *р-стойност < 0,0001 в сравнение с плацебо.

[§]Не е правена оценка за статистическа значимост поради последващо изследване за вторични крайни точки.

Комбинирано лечение

В 52-седмично, активно-контролирано неинфериорно проучване (с 52- и 104-седмични периоди на удължаване), добавянето на Edistride към лечение с метформин е сравнено с добавянето на сулфониурейно производно (глипизид) към лечение с метформин при пациенти с неадекватен гликемичен контрол (HbA1c > 6,5 % и ≤ 10 %). Резултатите показват сходно средно понижаване на стойностите на HbA1c на 52-а седмица в сравнение с изходните, в сравнение с глипизид, което доказва не по-малка ефикасност (Таблица 3). На седмица 104 коригираната средна промяна от изходното ниво на HbA1c е -0,32 % за дапаглифлозин и -0,14 % за глипизид. На седмица 208 коригираната средна промяна от изходното ниво на HbA1c е -0,10 % за дапаглифлозин и 0,20 % за глипизид. На седмици 52, 104 и 208, значително по-нисък процент от пациентите в групата на лечение с Edistride (съответно 3,5 %; 4,3 % и 5,0 %) са получили поне един случай на развитие на хипогликемия, в сравнение с пациентите на глипизид (съответно 40,8 %; 47,0 % и 50,0 %). Процентите на лицата, оставащи в клиничното изпитване на седмица 104 и седмица 208 са 56,2 % и 39,7 % в групата, лекувана с дапаглифлозин, и 50,0 % и 34,6 % в групата, лекувана с глипизид.

Таблица 3. Резултати на 52-а седмица (LOCF^a) в активно-контролирано проучване, сравняващо дапаглифлозин и глипизид като допълнение към лечение с метформин

Параметър	Дапаглифлозин + метформин	Глипизид + метформин
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Изходен (среден)	7,69	7,74
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-0,52	-0,52
Разлика в сравнение с глипизид + метформин ^c (95 % CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Телесно тегло (kg)		
Изходно (средно)	88,44	87,60
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-3,22	1,44
Разлика в сравнение с глипизид + метформин ^c (95 % CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение.

^bРандомизирани и лекувани пациенти с изходно и поне едно последващо определяне на ефикасност.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати) спрямо изходната стойност.

^dС не по-малка ефикасност от глипизид + метформин.

* р-стойност < 0,0001

В сравнение с плацебо, добавянето на дапаглифлозин към лечение с метформин, глимепирид, метформин и сулфониурейно производно, ситаглиптин (със или без метформин) или инсулин води до статистически значимо понижаване на HbA1c на 24-а седмица ($p < 0,0001$; Таблицы 4, 5 и 6).

Наблюдаваното на 24-а седмица понижаване на HbA1c в комбинирани проучвания с добавяне (глимепирид и инсулин), за данните от 48 седмици (глимепирид) и до 104 седмици (инсулин), се задържа. През 48-ма седмица, когато е добавен към ситаглиптин (със или без метформин), коригираната средна промяна от изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо е съответно -0,30 % и 0,38 %. В проучването с добавяне на дапаглифлозин към лечение с метформин, понижаването на HbA1c се задържа до 102-а седмица (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо съответно -0,78 % и 0,02 %). На седмица 104 в групата с инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозо-понижаващи лекарствени продукти), понижението на HbA1c е -0,71 % и -0,06 % коригирана средна промяна от изходното ниво съответно за 10 mg дапаглифлозин и плацебо. На седмици 48 и 104 дозата на инсулина остава стабилна, в сравнение с изходното ниво при лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, при средна доза от 76 IU/ден. В групата с плацебо се установява средно увеличение от 10,5 IU/ден и 18,3 IU/ден от изходното ниво (средна доза от 84 и 92 IU/ден), съответно на седмици 48 и 104. Процентът на лицата, оставащи в клиничното изпитване на седмица 104 е 72,4 % за групата, лекувана с 10 mg дапаглифлозин, и 54,8 % за групата с плацебо.

Таблица 4. Резултати от 24-седмични (LOCF^a) плацебо-контролирани проучвания за добавяне на дапаглифлозин към лечение с метформин, глимеирид или ситаглиптин (със или без метформин)

	Комбинация			
	Метформин ¹		DPP-4 Инхибитор (ситаглиптин ²) ± Метформин ¹	
	Дапаглифлоз ин 10 mg	Плацеб о	Дапаглифл озин 10 mg	Плацебо
N^b	135	137	223	224
НbA1c (%)				
Изходен (среден)	7,92	8,11	7,90	7,97
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Разлика в сравнение с плацебо ^c (95 % CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Пациенти (%), при които се постига: НbA1c < 7 %				
Коригиран спрямо изходната стойност	40,6**	25,9		
Телесно тегло (kg)				
Изходно (средно)	86,28	87,74	91,02	89,23
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Разлика в сравнение с плацебо ^c (95 % CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Метформин ≥ 1 500 mg/ден; ²ситаглиптин 100 mg/ден.

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).

^bВсички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпо изпитване през краткосрочния двойносляп период.

^cКоригирана за изходната стойност по метода на най-малките квадрати.

* р-стойност < 0,0001 в сравнение с плацебо + перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.

** р-стойност < 0,05 в сравнение с плацебо + перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.

Таблица 5. Резултати от 24-седмични плацебо-контролирани проучвания с дапаглифлозин добавен към лечение със сулфониурейно производно (глимепирид) или метформин и сулфониурейно производно

	Комбинация			
	Сулфониурейно производно (глимепирид ¹)		Сулфониурейно производно + Метформин ²	
	Дапаглифлози	Плацебо	Дапаглифлози	Плацебо
	н 10 mg		н 10 mg	
N^a	151	145	108	108
НbA1c (%)^b				
Изходен (среден)	8,07	8,15	8,08	8,24
Промяна спрямо изходната стойност ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Разлика спрямо плацебо ^c (95 % CI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Пациенти (%), при които се постига: НbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Коригиран спрямо изходната стойност	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Телесно тегло (kg) (LOCF)^d				
Изходно (средно)	80,56	80,94	88,57	90,07
Промяна спрямо изходната стойност ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Разлика спрямо плацебо ^c (95 % CI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Глимепирид 4 mg/ден; ²Метформин (формулировки с незабавно или удължено освобождаване) ≥ 1 500 mg/ден плюс максимална поносима доза, която трябва да бъде поне половината на максималната доза на сулфониурейно производно за поне 8 седмици преди включване.

^aРандомизирани и лекувани пациенти с измерване на ефикасност на изходно ниво и поне едно измерване след включване.

^bКолони 1-ва и 2-ра, НbA1c анализиран чрез използване на LOCF (вж. бележка „d”); Колони 3-та и 4-та, НbA1c анализиран чрез използване на LRM (вж. бележка „e”).

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати) спрямо изходната стойност.

^dLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).

^eLRM: Анализ на многократни лонгитудинални измервания.

* р-стойност < 0,0001 спрямо плацебо + перорално(и) лекарство(а) за понижаване на глюкозата.

Таблица 6. Резултати на 24-а седмица (LOCF^a) в плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин в комбинация с инсулин (самостоятелно или в комбинация с перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата)

Параметър	Дапаглифлозин 10 mg + инсулин ± перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата²	Плацебо + инсулин ± перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Изходен (среден)	8,58	8,46
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-0,90	-0,30
Разлика в сравнение с плацебо ^c (95 % CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Телесно тегло (kg)		
Изходно (средно)	94,63	94,21
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	-1,67	0,02
Разлика в сравнение с плацебо ^c (95 % CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Средна дневна доза инсулин (IU)¹		
Изходна (средна)		
Промяна в сравнение с изходната стойност ^c	77,96	73,96
Разлика в сравнение с плацебо ^c (95 % CI)	-1,16 -6,23*	5,08
Пациенти със средна редукция на дневната доза инсулин поне 10 % (%)	(-8,84; -3,63) 19,6**	11,0

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).

^bВсички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпо проучване през краткосрочния двойносляп период.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати) спрямо изходната стойност и употребата на перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата.

* р-стойност < 0,0001 в сравнение с плацебо + инсулин ± перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.

** р-стойност < 0,05 в сравнение с плацебо + инсулин ± перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.

¹Възходящо титриране на дозата на инсулина в терапевтичните схеми (включващи бързодействащи, интермедийни и базални инсулини) се допуска само при пациенти, покриващи дефинираните предварително критерии за глюкозата в кръвта на гладно.

²На изходно ниво 50 % от пациентите са били на монотерапия с инсулин; 50 % са били на лечение с 1 или 2 перорални лекарствени продукта за понижаване на глюкозата в допълнение към инсулина; от последната група 80 % са приемали само метформин, 12 % - метформин плюс сулфонилурейно производно, а останалите – други перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата.

Глюкоза в кръвта на гладно

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към метформин, глимепирид, метформин и сулфонилурейно производно, ситаглиптин (със или без

метформин) или инсулин, води до статистически значимо понижаване на концентрацията на глюкозата в кръвта на гладно (-1,90 до -1,20 mmol/l [-34,2 до -21,7 mg/dl]), в сравнение с плацебо (-0,33 до 0,21 mmol/l [-6,0 до 3,8 mg/dl]). Този ефект се наблюдава през първата седмица от лечението и в проучванията, продължени до 104-а седмица, се запазва.

Постпрандиална глюкоза

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълнителна терапия към глимепирид води до статистически значимо понижаване на концентрацията на глюкозата в кръвта, 2 часа след хранене на 24-а седмица, като този ефект се запазва до 48-а седмица.

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълнителна терапия към ситаглиптин (със или без метформин) води до понижаване на концентрацията на глюкозата в кръвта, 2 часа след хранене на 24-а седмица, като този ефект се запазва до 48-а седмица.

Телесно тегло

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълнителна терапия към метформин, глимепирид, метформин и сулфониурейно производно, ситаглиптин (със или без метформин) или инсулин, води до статистически значимо понижаване на телесното тегло на 24-а седмица ($p < 0,0001$, Таблицы 4 и 5). В дългосрочните изпитвания тези ефекти се запазват. След 48 седмици разликата при дапаглифлозин като допълнение към ситаглиптин (със или без метформин), в сравнение с плацебо, е -2,22 kg. След 102 седмици разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин, в сравнение с плацебо, или към инсулин в сравнение с плацебо, е съответно -2,14 и -2,88 kg.

Като допълнителна терапия към метформин в едно активно контролирано, неинфериорно клинично изпитване, дапаглифлозин води до статистически значимо понижаване на телесното тегло, в сравнение с глипизид от -4,65 kg след 52 седмици ($p < 0,0001$, Таблица 3), което се поддържа след седмици 104 и 208 (съответно -5,06 kg и 4,38 kg).

Проучване с продължителност 24 седмици, включващо 182 пациенти с диабет, и с използване на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA), за оценка на телесния състав, показва понижаване за 10 mg дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение с плацебо плюс метформин, съответно по отношение по-скоро на телесното тегло и определената с DXA мастна тъкан, отколкото по отношение на мускулната тъкан и загубата на течности. Подпроучване с използване на ЯМР показва, че в сравнение с плацебо плюс метформин, лечението с Edistride плюс метформин води до намаляване на числената стойност на висцералната мастна тъкан.

Артериално налягане

Според предварително уточнен обобщен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, лечението с 10 mg дапаглифлозин води до промяна на 24-а седмица на систолното артериално налягане, в сравнение с изходното с -3,7 mmHg, а на диастолното – с -1,8 mmHg, докато при прием на плацебо съответните стойности са -0,5 mmHg за систолното артериално налягане и -0,5 mmHg за диастолното. Подобно понижаване е наблюдавано до 104 седмици.

В две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания, общо 1 062 пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония (въпреки предшестващото стабилно лечение с ACE-I или ARB в едно от изпитванията и с ACE-I или ARB плюс едно допълнително антихипертензивно лечение в другото клинично проучване), са лекувани с 10 mg дапаглифлозин или плацебо. На седмица 12, в двете клинични проучвания с 10 mg дапаглифлозин плюс обичайното антидиабетно лечение, се осигурява подобрене на HbA1c и намалява плацебо-коригираното систолно артериално налягане, съответно средно с 3,1 и 4,3 mmHg.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Направен е мета-анализ на сърдечно-съдовите инциденти в клиничната програма. 34,4 % от пациентите в клиничната програма са с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (с изключение на артериална хипертония) на изходно ниво, а 67,9 % са с артериална хипертония.

Сърдечно-съдовите инциденти са преценявани като такива от независима комисия. Първичната крайна точка е времето до първо събитие от следните изходи: сърдечно-съдова смърт, инсулт, инфаркт на миокарда (ИМ) или хоспитализация за нестабилна стенокардия. Първичните епизоди настъпват с честота 1,62 % на пациентогодина при пациенти, лекувани с дапаглифлозин, и 2,06 % на пациентогодина при пациентите, лекувани със сравнителен продукт. Коефициентът на риск за дапаглифлозин в сравнение със сравнителния продукт е 0,79 (95 % доверителен интервал [CI]: 0,58, 1,07), което показва, че в този анализ при пациенти със захарен диабет тип 2 приемът на Edistride не е свързан с повишен сърдечно-съдов риск. Сърдечно-съдова смъртност, ИМ и инсулт са наблюдавани с коефициент на риск 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

Пациенти с бъбречно увреждане

Умерено бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30$ до < 60 ml/min/1,73 m²)

Ефикасността на дапаглифлозин е оценена отделно в специално проучване при пациенти със захарен диабет и умерено бъбречно увреждане (252 пациенти със средна $eGFR$ 44 ml/min/1,73 m²). Средната промяна в сравнение с изходната стойност на HbA1c на 24-та седмица е -0,44 % и -0,33 %, съответно при прием на 10 mg дапаглифлозин и на плацебо.

Пациенти с изходна концентрация на HbA1c ≥ 9 %

Предварително уточнен анализ при пациенти с изходна концентрация на HbA1c $\geq 9,0$ % показва, че лечението с 10 mg дапаглифлозин води до статистически значимо понижаване на концентрацията на HbA1c на 24-а седмица и като монотерапия (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност: съответно -2,04 % и 0,19 % за 10 mg дапаглифлозин и плацебо), и като добавка при лечение с метформин (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност: съответно -1,32 % и -0,53 % за дапаглифлозин и плацебо).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дапаглифлозин в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение дапаглифлозин се абсорбира бързо и добре. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) на дапаглифлозин обикновено се постига в рамките на 2 часа след приложение на гладно. Геометричните средни стойности на C_{max} и AUC_t на дапаглифлозин в стационарно състояние след приложение веднъж дневно в доза 10 mg са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната перорална бионаличност на дапаглифлозин след приложение на доза от 10 mg е 78 %. Приложението с богата на мазнини храна води до намаляване на C_{max} на дапаглифлозин с до 50 % и удължаване на T_{max} с приблизително 1 час, но не и до промяна на AUC в сравнение с приложението на гладно. Тези промени не се смятат за клинично значими. Следователно, Edistride може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 91 % от дапаглифлозин е свързан с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се променя при различни болестни състояния (напр. бъбречна или чернодробна недостатъчност). Средният обем на разпределение на дапаглифлозин в стационарно състояние е 118 литра.

Биотрансформация

Дапаглифлозин се подлага на интензивен метаболизъм, при което се образува основно дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит.

Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид или друг метаболит не допринасят за глюкозопонижаващите ефекти. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид се образува под действието на UGT1A9 – ензим, откриващ се в черния дроб и бъбрека, а при хора CYP-медиираният метаболизъм е вторичен елиминационен път.

Елиминиране

След еднократен прием на 10 mg дапаглифлозин от здрави доброволци, средният терминален плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин е 12,9 часа. Средният общ системен клирънс на дапаглифлозин след интравенозно приложение е 207 ml/min. Дапаглифлозин и свързаните с него метаболити се елиминират основно с урината, като непромененият дапаглифлозин е под 2 %. След приложение на 50 mg [14 C]-дапаглифлозин, се открива 96 % от дозата - 75 % в урината и 21 % във фецеса. Приблизително 15 % от дозата се екскретира като непроменен лекарствен продукт във фецеса.

Линейност

Експозицията на дапаглифлозин нараства пропорционално на повишаването на дозата на дапаглифлозин, в диапазона 0,1 до 500 mg, и фармакокинетиката му не се променя с времето, при многократно приложение веднъж дневно в продължение на 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин, прилаган веднъж дневно в продължение на 7 дни), пациентите със захарен диабет тип 2 и леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (определено като такова въз основа на плазмения клирънс на йохексол), са със системна експозиция на дапаглифлозин, съответно с 32 %, 60 % и 87 % по-висока от тази, при пациенти със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. В стационарно състояние, 24-часовата екскреция на глюкоза с урината показва висока зависимост от бъбречната функция, и при пациенти с нормална бъбречна функция, леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, дневно с урината се екскретират съответно 85, 52, 18 и 11 g глюкоза. Влиянието на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известно.

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи, съответно с 12 % и 36 %, отколкото при здрави контроли. Тези разлики не се смятат за клинично значими. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 40 % и 67 %, отколкото при здрави контроли.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Липсва клинично значимо увеличаване на експозицията, в зависимост само от възрастта, при пациенти на възраст до 70 години. Все пак, може да се очаква повишаване на експозицията в резултат на свързано с възрастта влошаване на бъбречната функция. Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение относно експозицията при пациенти на възраст > 70 години.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката не е проучвана в педиатричната популация.

Пол

Очаква се при жени средната AUC_{ss} на дапаглифлозин да е по-висока с 22 %, отколкото при мъже.

Расова принадлежност

Липсва клинично значима разлика в системната експозиция между индивиди от европеидната, негроидната и монголоидната раса.

Телесно тегло

Установено е, че с увеличаване на телесното тегло, експозицията на дапаглифлозин намалява. Като следствие от това, пациентите с ниско телесно тегло може да са с известно повишаване на експозицията, а пациентите с високо телесно тегло – с известно намаляване на експозицията. Тези различия обаче не се смятат за клинично значими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и фертилитет. Дапаглифлозин не индуцира развитието на тумори при мишки и плъхове в нито една от дозите, изследвани в двугодишни проучвания за карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Директното приложение на дапаглифлозин при наскоро отбити плъхове, и индиректната експозиция по време на късна бременност (през периоди, съответстващи по отношение на съзряването на бъбреците на втория и третия триместър от бременността при хора) и кърменето, са свързани с повишена честота на развитие и/или тежест на дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при потомството.

В токсикологично проучване при млади животни, директното приложение на дапаглифлозин на млади плъхове – от 21-и до 90-и постнатален ден, се съобщава за дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при всички дози; експозицията на малките при най-ниската проучвана доза е ≥ 15 по-висока от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора. Тези находки са свързани с дозозависимо повишаване на теглото на бъбреците и макроскопско уголемяване на бъбреците, наблюдавани при всички дози. Наблюдаваната при млади животни дилатация на бъбречното легенче и на бъбречните тубули, не показва пълна обратимост, в рамките на приблизително едномесечния възстановителен период.

В отделно проучване за пре- и постнатално развитие, на майките е прилаган дапаглифлозин от 6-и гестационен ден до 21-постнатален ден, като за малките експозицията е била индиректна - *in utero* и чрез млякото (проведено е сателитно проучване за оценка на концентрацията на дапаглифлозин в млякото и експозицията на малките). Наблюдавана е повишена честота или тежест на дилатация на бъбречното легенче при зрялото потомство на третирани майки, макар и само при най-високата проучвана доза (съответстваща на експозиции на майката и на малките, които са 1 415 и 137 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Допълнителната токсичност за развитието е ограничена до дозозависима редукция на телесното тегло на малките, като се наблюдава само при дози ≥ 15 mg/kg/дневно (съответстващи на експозиции на малките, които са ≥ 29 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Токсичност за майката се проявява само при най-високите проучвани дози, и е ограничена до преходно намаляване на телесното тегло и консумацията на храна. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) по отношение на токсичността за развитието – най-ниската проучвана доза, съответства на системна експозиция при майката, която е приблизително 19 пъти по-висока от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза.

В допълнителни проучвания за влияние върху ембриофеталното развитие, дапаглифлозин е прилаган в периоди, съответстващи на основните периоди от органогенезата за всеки вид. При зайци, при нито една от проучваните дози не е наблюдавана нито токсичност за майката, нито токсичност за развитието; най-високата проучвана доза съответства на системна експозиция, която е приблизително 1 191 пъти по-висока от експозицията при хора, при максималната препоръчителна доза. При плъхове, при експозиции, които са до 1 441 пъти по-високи от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза, дапаглифлозин не показва нито ембриолетален, нито тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460i)
Лактоза, безводна
Кросповидон (E1202)
Силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поливинилалкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк (E553b)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминиев блистер
Опаковки от 14, 28 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери.
Опаковки от 30x1 и 90x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Edistride 5 mg филмирани таблетки

EU/1/15/1052/001 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/002 28 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/003 98 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

Edistride 10 mg филмирани таблетки

EU/1/15/1052/006 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/007 28 филмирани таблетки

EU/1/15/1052/008 98 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ноември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Германия

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да повлияе доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 5 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1052/001 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/002 28 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/003 98 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

edistride 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 10 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1052/006 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/007 28 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/008 98 филмирани таблетки
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

edistride 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ ПЕРФОРИРАНИ ЕДНОДОЗОВИ 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 5 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ ПЕРФОРИРАНИ ЕДНОДОЗОВИ 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 10 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ НЕПЕРФОРИРАНИ 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 5 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ НЕПЕРФОРИРАНИ 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edistride 10 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Edistride 5 mg филмирани таблетки Edistride 10 mg филмирани таблетки дапаглифлозин (dapagliflozin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Edistride и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Edistride
3. Как да приемате Edistride
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Edistride
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Edistride и за какво се използва

Edistride съдържа активното вещество дапаглифлозин. То принадлежи към групата на пероралните антидиабетни лекарства.

- Тези лекарства се приемат през устата за лечение на диабет.
- Те действат, като понижават кръвната захар (глюкоза).

Edistride се използва при възрастни пациенти (на възраст на и над 18 години) с тип диабет, наречен „захарен диабет тип 2“. Захарен диабет тип 2 е онзи тип диабет, който обикновено се развива в зряла възраст. Ако имате захарен диабет тип 2, това означава, че панкреасът Ви не произвежда достатъчно инсулин или организмът Ви не може да оползотворява инсулина, който панкреасът произвежда в достатъчно количество. Това води до повишаване на кръвната захар. Edistride действа като отстранява излишната захар от организма Ви чрез урината.

- Edistride се използва тогава, когато диабетът не може да се контролира с помощта на други лекарства за диабет, диета и физическа активност.
- Вашият лекар може да Ви каже да приемате само Edistride, ако имате непоносимост към метформин, или да го приемате заедно с други лекарства за лечение на диабет. Във втория случай може да става въпрос за лекарства, приемани през устата и/или за инсулин, който се прилага инжекционно.

Важно е да продължите да спазвате съветите на лекаря, фармацевта или медицинската си сестра за диетата и физическата си активност.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Edistride

Не приемайте Edistride

- ако сте алергични към дапаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Edistride и по време на лечение:

- ако имате захарен диабет тип 1 – типът, който обикновено се развива в млада възраст, и при който организмът Ви не произвежда инсулин;
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата, или променена миризма на урината или потта, свържете се незабавно с лекар или най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – усложнение, което може да се развие при хора с диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, злоупотреба с алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин, вследствие на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако имате проблеми с бъбреците – вашият лекар може да Ви каже да приемате друго лекарство;
- ако имате проблеми с черния дроб – тогава Вашият лекар може да започне лечението Ви с по-ниска доза;
- ако имате анамнеза за сериозно сърдечно заболяване или ако сте получили инсулт;
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или имате анамнеза за ниско кръвно налягане (хипотония). Допълнителна информация е предоставена по-долу в „Други лекарства и Edistride“.
- ако имате много високи нива на кръвна захар, което може да доведе до обезводняване (загуба на твърде много течности). Възможните признаци на обезводняване са изброени в началото на точка 4, „Възможни нежелани реакции“. Ако имате някой от тези признаци, уведомете лекаря си, преди да започнете да приемате Edistride.
- ако имате или развиете гадене (повдигане), повръщане или повишена температура, или ако не можете да се храните или пиете течности. Тези състояния могат да предизвикат обезводняване. Вашият лекар може да ви каже да спрете да приемате Edistride, докато се възстановите, за да не се обезводните.
- ако развивате често инфекции на пикочните пътища;
- ако сте на 75 години или по-възрастни, не трябва да започвате да приемате Edistride;
- ако приемате друго лекарство за лечение на диабет, съдържащо пиоглитазон, не трябва да започвате да приемате Edistride;
- ако имате повишен брой червени кръвни клетки, което се установява с изследване на кръвта.

Важно е, както всички пациенти с диабет, да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Ако някое от изброените важи за Вас (или не сте сигурни), говорете с лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, преди да започнете да приемате Edistride.

Бъбречна функция

Бъбречната Ви функция трябва да бъде оценена, преди да започнете и докато приемате това лекарство.

Глюкоза в урината

Поради начина, по който действа Edistride, при лабораторни изследвания на урината Ви ще се отчита положителен резултат за глюкоза, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Употребата на Edistride при деца и юноши под 18-годишна възраст не се препоръчва, понеже не е проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Edistride

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Специално уведомете лекаря си:

- ако приемате отводняващи лекарства (диуретици). Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Edistride. Възможните признаци на загубата на течности са изброени в началото на точка 4 „Възможни нежелани реакции”.
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар като инсулин или „сулфанилурейни” производни. Вашият лекар може да реши да намали дозата на тези лекарства, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (да развие хипогликемия).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че е възможно да сте бременна или планирате да забременеете, помолете своя лекар или фармацевт за съвет относно приема на това лекарство. Ако забременеете, трябва да спрете приема на това лекарство, понеже приемът му през втория и третия триместър на бременността не се препоръчва. Обсъдете с лекаря си най-добрия начин за гликемичен контрол по време на бременност.

Ако искате да кърмите или кърмите, говорете с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство. Не използвайте Edistride, ако кърмите. Не е известно дали при хора това лекарство преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Edistride не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Приемът на това лекарство с други лекарства, наречени сулфанилурейни производни, или с инсулин, може да причини прекомерно понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия), което да предизвика развитие на симптоми като треперене, изпотяване и промяна в зрението, и може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако по време на приема на Edistride почувствате замаяване.

Edistride съдържа лактоза

Edistride съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Edistride

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате

- Препоръчителната доза е една таблетка от 10 mg дневно.
- Вашият лекар може да започне лечението Ви с доза 5 mg, ако имате проблеми с черния дроб.
- Вашият лекар ще Ви предпише най-подходящата за Вас доза.

Как да приемате това лекарство

- Погълчайте таблетките цели, с половин чаша вода.
- Можете да приемате таблетката си със или без храна.
- Можете да приемате таблетката си по всяко време на деня. Все пак, постарайте се да я приемате по едно и също време. Това ще Ви помогне да не забравяте да я приемате.

Вашият лекар може да Ви предпише Edistride заедно с друго(и) лекарство(а) за понижаване на кръвната захар. Това може да е(са) както лекарство(а), кое(и)то се приема(т) през устата, така и инсулин, който се прилага инжекционно. Не забравяйте да приемате и друго(и)то(е) лекарство(а), кое(и)то Ви е(са) предписано(и) от Вашия лекар. Това ще спомогне за постигане на най-добрите за здравето Ви резултати.

Диета и физическа активност

За да контролирате диабета си, трябва да продължите да спазвате диета и да сте физически активни, макар че приемате това лекарство. Затова е важно да продължите да спазвате съветите на лекаря, фармацевта или медицинската си сестра относно диетата и физическата си активност. Особено ако спазвате диета за контрол на телесното тегло при диабет, трябва да продължите да я спазвате и докато приемате Edistride.

Ако сте приели повече от необходимата доза Edistride

Ако сте приели повече от необходимата доза Edistride, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Edistride

Какво трябва да правите, ако сте пропуснали да приемете една таблетка, зависи от това колко време остава до следващата Ви доза.

- Ако до следващата Ви доза остават 12 или повече часа, приемете дозата си Edistride веднага щом си спомните. След това приемете следващата си доза в обичайното време.
- Ако до следващата Ви доза остават по-малко от 12 часа, пропуснете забравената доза. След това приемете следващата си доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза Edistride, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Edistride

Не спирайте приема на Edistride, без преди това да говорите с лекаря си. Без това лекарство кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Edistride и възможно най-бързо отидете на лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- прекомерна загуба на течности (обезводняване), каквато се наблюдава нечесто.

Признаци на обезводняване са:

- силна сухота в устата или лепнене на устата, силна жажда;
- сънливост или отпадналост;
- отделяне на твърде малко или дори никаква урина;
- ускорена сърдечна дейност.

- инфекции на пикочните пътища, каквито се наблюдават често.

Признаци на тежка инфекция на пикочните пътища са:

- повишена температура и/или втрисане;
- парене при уриниране;
- болка в гърба или хълбоците.

Макар това да не е често, ако забележите кръв в урината си, незабавно уведомете лекаря си.

Незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души).

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вж. също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви;
- бърза загуба на тегло;
- гадене или повръщане;
- болки в стомаха;
- прекомерна жажда;
- учестено и дълбоко дишане;
- обърканост;
- необичайна сънливост или умора;
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма

на урината или потта.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с Edistride.

Възможно най-бързо се свържете с лекаря си, ако получите някоя от изброените по-долу нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижаване на кръвната захар (хипогликемия) – при прием на това лекарство заедно със сулфонилурейно производно или инсулин.

Признаци на понижаване на кръвната захар са:

- треперене, потене, силна тревожност, ускорена сърдечна дейност;
- глад, главоболие, промени в зрението;
- промяна в настроението или объркване.

Вашият лекар ще Ви каже как да овладеете понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци.

Други нежелани реакции при прием на Edistride:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- генитална инфекция на пениса или влагалището (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичайна секреция или миризма);
- болка в гърба;
- отделяне на по-голямо количество урина от обичайно или по-често уриниране от обичайно;
- промяна в концентрацията на холестерола или мастите в кръвта Ви (установява се при изследване на кръвта);
- промяна в броя на червените Ви кръвни клетки (установява се при изследване на кръвта);
- замайване.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- жажда;
- запек;
- нощно ставане по малка нужда;
- сухота в устата;
- намалено тегло;

- промяна в лабораторни кръвни показатели (напр. креатинин или урея);
- понижениe на бъбречната функция.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Edistride

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Edistride

- Активното вещество е дапаглифлозин.
- Всяка филмирана таблетка (таблетка) Edistride 5 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.
- Всяка филмирана таблетка (таблетка) Edistride 10 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460i), безводна лактоза (вж. точка 2 „Edistride съдържа лактоза”), кросповидон (E1202), силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b).
 - филмово покритие на таблетката: поливинилалкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк (E553b), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Edistride и какво съдържа опаковката

- Филмираните таблетки Edistride 5 mg са жълти, кръгли, с диаметър 0,7 cm. От едната си страна имат надпис „5”, а от другата – „1427”.
- Филмираните таблетки Edistride 10 mg са жълти, осмоъгълни, със скосени ръбове, с диагонали приблизително 1,1 и 0,8 cm. От едната си страна имат надпис „10”, а от другата – „1428”.

Таблетките Edistride 5 mg и Edistride 10 mg се предлагат в алуминиеви блистери от 14, 28 или 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери, и в опаковки от 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки в перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Швеция

Производител

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Германия

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: + 370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: + 372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 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) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Научни заключения

Инхибиторите на котранспортера на натрий-глюкоза тип 2 (SGLT2) се използват заедно с диета и физически упражнения при пациенти с диабет тип 2, самостоятелно или в комбинация с други лекарства за диабет.

През месец Март 2016 г. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) на канаглифлозин информира ЕМА за около приблизително 2-кратно повишение на ампутациите на долен крайник при хора, лекувани с канаглифлозин, в сравнение с плацебо във финансираното от ПРУ проучване на сърдечно-съдови (СС) събития CANVAS, провеждано в момента. Освен това, един анализ на текущо бъбречно проучване CANVAS-R с популация, подобна на CANVAS, показва числен дисбаланс по отношение на събитията с ампутация.

Освен информацията, получена от ЕМА, Независимата комисия за проследяване на данните (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) за проучванията CANVAS и CANVAS-R, която има достъп до всички разслепени СС резултати и данните за безопасност, препоръчва проучването да продължи, като трябва да се предприемат действия за свеждане до минимум на този потенциален риск, а участниците трябва да се информират по подходящ начин за този риск.

Европейската комисия (ЕК) започна процедура по чл. 20 от Регламент (ЕК) № 726/2004 на 15 април 2016 г.; беше поискано PRAC да оцени ефекта върху съотношението полза-риск на лекарствените продукти, съдържащи канаглифлозин, да оцени дали това е проблем на класа и да публикува препоръка към 31 март 2017 г., за това дали съответните разрешения за употреба трябва да се поддържат, да се променят, да се суспендират или да се анулират и дали са необходими временни мерки, за да се осигури безопасната и ефективна употреба на тези лекарствени продукти.

Пряко съобщение до медицинските специалисти (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) беше разпространено на 2 май 2016 г., с което медицинските специалисти се информират, че в едно клинично изпитване с канаглифлозин е наблюдавана двукратно по-висока честота на ампутация на долен крайник (предимно на пръста). Освен това, се подчертава необходимостта от съветване на пациентите относно значението на рутинна профилактична грижа за ходилата. В съобщението се иска също медицинските специалисти да имат предвид преустановяване на лечението при пациенти, които получат събития, предшествващи ампутацията.

Освен това, PRAC счита, че не може да се изключи ефект на класа, тъй като всички инхибитори на SGLT2 имат един и същ механизъм на действие, потенциалният механизъм, водещ до повишен риск от ампутация, не е известен и за момента не може да се установи подлежаща причина, специфична само за лекарствата, съдържащи канаглифлозин. Следователно, на 6 юли 2016 г. ЕК изиска настоящата процедура да включи всички разрешени продукти от класа на инхибиторите на SGLT2.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Като разгледа всички налични данни, мнението на PRAC е че нарастващите данни за ампутация в клиничните изпитвания CANVAS и CANVAS-R потвърждават наличието на повишен риск от ампутация за канаглифлозин. Малко вероятно е разликата в риска от ампутация, наблюдаван при канаглифлозин в сравнение с плацебо, да е случайна находка. PRAC счита също, че за събитията с ампутация при лекарствата, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или липсва същия обем данни от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, както за канаглифлозин съдържащите лекарства, или тука има известни ограничения при събирането на данните.

PRAC е също на мнение, че понастоящем не е възможно да се установи подлежаща причина за наблюдавания дисбаланс в риска от ампутация, която да се припише специфично на лекарствата, съдържащи канаглифлозин, а не на другите продукти от класа. Всички членове на класа имат един и същи начин на действие и не е потвърден подлежащ механизъм, който да е специфичен за канаглифлозин. Следователно, механизмът на действие, който да позволи да се разбере кои пациенти са изложени на риск, все още не е ясен.

PRAC отбелязва, че досега повишен риск от ампутация е несъмнен само за канаглифлозин, но едно голямо проучване на сърдечно-съдовите резултати (DECLARE) на дапаглифлозин все още е в процес на провеждане, а събитията с ампутация не са систематично обработени в рамките на завършеното голямо проучване на сърдечно-съдовите резултати, проведено с емпаглифлозин (EMPA-REG). Следователно, понастоящем не е възможно да се установи дали повишеният риск от ампутация е ефект на класа или не.

Поради това, като взе предвид всички подадени данни, с оглед на гореизложеното, PRAC заключава, че съотношението полза-риск за изброените по-горе продукти остава положително, но счита, че са необходими промени в продуктовата информация на всички разрешени за употреба инхибитори на SGLT2, като се добави информация относно риска от ампутация на долен крайник, както и допълнителни действия, свързани с лекарствената безопасност, които да се отразят в ПУР. Планирано е проучванията CANVAS и CANVAS-R и CREDENCE и DECLARE да завършат съответно през 2017 г. и 2020 г. Окончателният анализ на тези проучвания след разглеждането ще даде допълнителна информация относно ползата/риска на инхибиторите на SGLT2, по-специално на риска от ампутация на долен крайник.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по чл. 20 от Регламент (ЕК) № 726/2004 за продуктите, изброени в Приложение А.
- PRAC прегледа всички данни, подадени от притежателите на разрешение за употреба във връзка с риска от ампутация на долен крайник при пациенти, лекувани с инхибитори на котранспортера на натрий-глюкоза тип 2 (SGLT2) при захарен диабет тип 2.
- PRAC счита, че наличните данни относно ампутацията в клиничните изпитвания CANVAS и CANVAS-R потвърждават, че лечението с канаглифлозин може да допринася за повишен риск от ампутация на долен крайник, главно на пръст.
- PRAC е също на мнение, че все още не е изяснен механизмът на действие, който да позволи да се разбере кои пациенти са изложени на риск.
- PRAC е на мнение, че понастоящем не е възможно да се установи подлежащата причина за наблюдавания дисбаланс в риска от ампутация, която да се припише специфично на канаглифлозин-съдържащите лекарства, а не на другите продукти от класа.
- PRAC отбелязва, че за събитията с ампутация при лекарствата, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или липсва същият обем данни от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, както за канаглифлозин съдържащите лекарства, или тука има известни ограничения при събирането на данните за тези събития.
- Поради това PRAC счита, че рискът може да представлява евентуален ефект на класа.

- Тъй като не могат да се установят специфични рискови фактори, различни от общите рискови фактори за ампутация, потенциално допринасящи за събитията, PRAC препоръчва пациентите да се съветват относно рутинната профилактична грижа за ходилата и поддържане на адекватна хидратация като общ съвет за предотвратяване на ампутация.
- Поради това, PRAC е на мнение, че рискът от ампутация на долен крайник трябва да се включи в продуктовата информация на всички продукти, изброени в Приложение А, с предупреждение, изтъкващо пред медицинските специалисти и пациентите значението на рутинната профилактична грижа за ходилата. Предупреждението за канаглифлозин също включва информация, че при пациентите, получили събития, предхождащи ампутация, може да се помисли за преустановяване на лечението. Ампутацията на долен крайник (главно на пръст) е включена също като нежелана лекарствена реакция в продуктовата информация на канаглифлозин.
- PRAC също счита, че трябва да се събира допълнителна информация относно събитията с ампутация чрез съответните клинични карти на пациента (CRFs) от клиничните изпитвания, въпросници за проследяване на постмаркетингови случаи, използване на списъци на общи предпочитани термини по MedDRA (PT) за събитията, предхождащи ампутация, и подходящи мета-анализи от големи проучвания, включващи проучвания на сърдечно-съдовите резултати. Всички ПУР трябва да се актуализират съответно чрез подходяща вариация не по-късно от един месец след решение на Европейската комисия.

В резултат на това, PRAC заключи, че съотношението полза-риск на продукти, съдържащи инхибитори на SGLT2, отбелязани в Приложение А, остава благоприятно, при условие, че се направят съгласуваните изменения в продуктовата информация и се предприемат допълнителни действия, свързани с лекарствената безопасност, които да се отразят в ПУР. Поради това, PRAC препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба на гореизброените продукти, споменати в Приложение А, за които са необходими промени в съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката, изложени в Приложение III на препоръката на PRAC.

Мнение на CHMP

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръки на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това, CHMP счита, че съотношението полза-риск на Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance и Synjardy остава благоприятно, при условие, че се направят измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Поради това CHMP препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба на Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance и Synjardy.