

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:
Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg άνυδρης λακτόζης.

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg άνυδρης λακτόζης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Edistride ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ως:

Μονοθεραπεία

Όταν η δίαιτα και η άσκηση από μόνες τους δεν παρέχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς, στους οποίους δεν συνιστάται η χορήγηση μεφορμίνης λόγω δυσανεξίας.

Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού

Σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν εκείνα σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για τα διαθέσιμα δεδομένα των διάφορων συνδυασμών).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία και ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που μειώνουν τη γλυκόζη, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης. Όταν η δαπαγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης, όπως μια σουλφονουρία, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς που έχουν μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, ενώ πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Edistride δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 60 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Γενικά, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία. Η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας σε ασθενείς 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Edistride δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς που έχουν μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, ενώ πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε άτομα με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με CrCl < 60 ml/min ή eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), υψηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη είχαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που συνίσταντο σε αύξηση της κρεατινίνης, των φωσφόρου, της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) καθώς και υπόταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η χρήση του Edistride δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με CrCl < 60 ml/min ή eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Το Edistride δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min ή eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως ακολούθως:

- Πριν την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2)
- Πριν την έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια σε περιοδική βάση
- Στην περίπτωση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας η οποία προσεγγίζει τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως. Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κάτω από CrCl < 60 ml/min ή eGFR < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης πρέπει να διακόπτεται.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπότασης και/ή διαταραχών της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών

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

Η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως νόσου του γαστρεντερικού συστήματος)

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

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

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης.

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

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

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

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

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η δαπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών εισηγούνται ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΔΚΟ είναι συχνή όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Ουρολοιμώξεις

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση διάρκειας έως και 24 εβδομάδων αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας δεν ήταν συχνή και εκδηλώθηκε σε συχνότητα παρόμοια με του μάρτυρα. Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοίμωξης. Ως εκ τούτου πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δαπαγλιφλοζίνης κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

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

Στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη νεφρική λειτουργία ήταν αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και είναι πιθανότερο να λαμβάνουν θεραπεία διουρητικών. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς, που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν κάποιο μικρό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν πιογλιταζόνη.

Αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με αγωγή δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8), επομένως απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον SGLT2 αναστολέα. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Όπως με όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι σημαντικό να συμβουλευόμαστε οι ασθενείς για μία προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

Συνδυασμοί που δεν μελετήθηκαν

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ανάλογα του προσομοιάζοντος προς το γλυκαγόνο πεπτιδίου 1 (GLP-1).

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

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

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν άνυδρη λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης - γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

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

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

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

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαπαγλιφλοζίνη

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

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

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

Επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις του καπνίσματος, της δίαιτας, των φυτικών προϊόντων και της κατανάλωσης αλκοόλ στη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης.

Παρεμβολή με την δοκιμασία 1,5 ανδρογλυκοσιτόλης (1.5-AG)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που

αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της ανθρώπινης εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης.

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η δαπαγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ενδεχόμενος κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Edistride δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν η δαπαγλιφλοζίνη συγχωρηγείται με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, που εξαρτάτο από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήσσονος βαρύτητας ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, και εξαιρουμένων των μελετών με συμπληρωματική θεραπεία με σουλφονουλουρία (SU) και συμπληρωματική θεραπεία με ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονουλουρία και επιπρόσθετη ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε *Υπογλυκαιμία παρακάτω*).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Καμία εξ' αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ακολούθως κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα εμφάνισης και την κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ). Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^α

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές*	Όχι συχνές**	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^{*.β.γ} Ουρολοίμωξη ^{*.β.δ}	Μυκητίαση ^{**}	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) ^β		Μείωση του ενδαγγειακού όγκου ^{β.ε} Δίψα ^{**}	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη [*]		Διαβητική κετοξέωση ^κ
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			Δυσκοιλιότητα ^{**} Ξηροστομία ^{**}	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία [*]		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Πολυουρία ^{*.στ}	Νυκτουρία ^{**} Νεφρική δυσλειτουργία ^{**β}	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου ^{**} Κνησμός γεννητικών οργάνων ^{**}	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένος αιματοκρίτης ^ζ Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης ^β Δυσλιπιδαιμία ^η	Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα ^{**β} Αυξημένα επίπεδα ουρίας αίματος ^{**} Μειωμένο σωματικό βάρος ^{**}	

^αΟ πίνακας παρουσιάζει δεδομένα για μια περίοδο διάρκειας έως και 24-εβδομάδων (βραχείας διάρκειας) ανεξαρτήτως θεραπείας διάσωσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

^βΒλέπε αντίστοιχη υποπαραγράφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

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

^δΟ όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυστίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του

ουροποιογεννητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

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

^{στ}Ο όρος πολουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολουρία, αυξημένη αποβολή ούρων.

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

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

* Βλέπε ενότητα 4.4

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν σχετιζόμενη με τον τύπο της βασικής θεραπείας που χορηγήθηκε σε κάθε μελέτη.

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

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

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

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

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων, αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1 % και 0,7 % των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε < 0,2 % των ατόμων, με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

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

Ουρολοιμώξεις

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

Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2 % και 1,8 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3 % και 0,8 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR \geq 30 και $<$ 60 ml/min/1,73m² (18,5 % δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9.3 % εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού \leq 0.5 mg/dl από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH)

Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων PTH στον ορό, όπου οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλές αρχικές συγκεντρώσεις. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπιου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο αγωγής δύο ετών.

Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50 %) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50 %) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού, ωοθηκών, ουροφόρων οδών), χωρίς να συνεπάγεται συνολικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου συσχετιζόμενου με τη δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για κανένα από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων σχετικών με όγκους σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιολογική σχέση. Δεδομένου ότι η αριθμητική ανισορροπία των καρκίνων του μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά την κυκλοφορία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 7,7 % των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 3,8 % των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, που σχετιζόταν με τη νεφρική λειτουργία, ήταν αυξημένη κρεατινίνη στον ορό. Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, που συνήθως αναφέρονταν ως υπόταση, αναφέρθηκαν σε 1,7 % και 0,8 % των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, Άλλα φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, εξαιρουμένων των ινσουλινών, κωδικός ATC: A10BX09

Μηχανισμός δράσης

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i : 0.55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του υποτύπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης (SGLT2).

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς, χωρίς να ανιχνεύεται έκφραση σε περισσότερους από 70 άλλους ιστούς περιλαμβανομένων ήπατος, σκελετικών μυών, λιπώδους ιστού, μαστού, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, που επιφέρει απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική

επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού, εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με το Edistride.

Η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και παροδική νατριούρηση.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πραγματοποιήθηκαν δεκατρείς διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με 6.362 άτομα με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Edistride. 4.273 άτομα σε αυτές τις μελέτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη. Δώδεκα μελέτες είχαν διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδες, 8 με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης που κυμαίνονταν από 24 έως 80 εβδομάδες (με συνολική διάρκεια των μελετών έως και 104 εβδομάδες), και μια μελέτη είχε διάρκεια 52 εβδομάδων με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης 52 και 104 εβδομάδων (συνολική διάρκεια της μελέτης 208 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια του διαβήτη κυμαινόταν από 1,4 έως 16,9 έτη. Το πενήντα δύο (52 %) των ασθενών είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και το 11 % είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το πενήντα ένα (51 %) των ατόμων ήταν άνδρες, το 84 % ήταν Λευκοί, το 9 % ήταν Ασιάτες, το 3 % ήταν Μαύροι και το 4 % ανήκαν σε άλλες φυλετικές ομάδες. Το 80 % των ατόμων είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 27 . Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Μονοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24-εβδομάδων (με επιπλέον περίοδο επέκτασης) για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της

αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με Edistride σε άτομα με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ημερήσια αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2).

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

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

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

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

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

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

* p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου

^δ Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία

Θεραπεία συνδυασμού

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

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

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

^aLOCF: Αρχή μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης

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

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δΜη κατώτερη του συνδυασμού γλιπιζίδης + μετφορμίνης

* p-τιμή < 0,0001

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

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

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

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

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

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

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

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

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

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

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

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Σουλφονουλουρία (γλιμεπιρίδη ¹)		Σουλφονουλουρία + Μετφορμίνη ²	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^β				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,07	8,15	8,08	8,24
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95 % ΔΕ)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	

Άτομα (%) που πέτυχαν:				
HbA1c < 7 % (LOCF)^δ				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Βάρος σώματος (kg) (LOCF)^δ				
Έναρξη (μέση τιμή)	80,56	80,94	88,57	90,07
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ	-1,54*		-2,07*	
(95 % ΔΕ)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹γλιμεπιρίδη 4 mg/ημέρα· ²Μετφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) ≥1500 mg/ημέρα συν μέγιστη ανεκτή δόση, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονουρίας, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη.

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

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

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

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

^εLRM: Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (-

1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,33 έως 0,21 mmol/l [-6,0 έως 3,8 mg/dl]). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε σε μελέτες, που επεκτάθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 104.

Μεταγευματική γλυκόζη

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

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

Σωματικό βάρος

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

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

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

Αρτηριακή πίεση

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

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

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος, διενεργήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4 % των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και 67,9 % είχαν υπέρταση. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο

χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος μιας εκ των ακόλουθων εκβάσεων: καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα επεισόδια που αφορούσαν στο πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκαν σε ποσοστό της τάξεως του 1,62 % ανά ανθρωπόετος ασθενούς σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 2,06 % ανά ανθρωπόετος ασθενούς στα άτομα που έλαβαν παράγοντα σύγκρισης. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95 % Διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση το Edistride δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, EM και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR \geq 30 έως < 60 ml/min/1,73 m²)

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε επίσης ξεχωριστά σε μια ειδική μελέτη διαβητικών ατόμων με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (252 άτομα με μέσο eGFR 45 ml/min/1,73 m²). Η μέση μεταβολή από την έναρξη στην HbA1c στις 24 εβδομάδες ήταν -0,44 % και -0,33 %, για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c \geq 9 %

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ατόμων με αρχική τιμή HbA1c \geq 9.0 %, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την Εβδομάδα 24 ως μονοθεραπεία (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: -2,04 % και 0,19 % για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και ως επιπρόσθετη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: -1,32 % και 0,53 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δαπαγλιφλοζίνη σε μια ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετατροπή

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το

UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

Αποβολή

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

Γραμμικότητα

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32 %, 60 % και 87 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι (ηλικίας \geq 65 ετών)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί.

Φύλο

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

Φυλή

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

Σωματικό βάρος

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με

υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

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

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Άνυδρη λακτόζη

Κροσποβιδόνη (E1202)

Διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Macrogol 3350

Τάλκης (E553b)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/Alu.

Συσκευασίες των 14, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου

Συσκευασίες των 30x1 και 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9 Νοεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

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

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

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

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

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

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

edistride 5 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

edistride 10 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTERS ΔΙΑΤΡΗΤΑ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTERS ΔΙΑΤΡΗΤΑ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 10 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΑ BLISTERS ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΑ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 5 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΑ BLISTERS ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΑ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edistride 10 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιέχει σημαντικές πληροφορίες για σας.

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Το Edistride περιέχει τη δραστική ουσία δαπαγλιφλοζίνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται "από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα".

- Τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται από το στόμα για το διαβήτη.
- Τα φάρμακα αυτά δρουν μειώνοντας την ποσότητα σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας.

Το Edistride χρησιμοποιείται για έναν τύπο διαβήτη που ονομάζεται "σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2" σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω). Ο "σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2" είναι ο τύπος διαβήτη που συνήθως εμφανίζεται όταν είστε σε μεγαλύτερη ηλικία. Σε περίπτωση που έχετε διαβήτη τύπου 2, το πάγκρεας σας δεν συνθέτει αρκετή ινσουλίνη, ή ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας. Το Edistride δρα απομακρύνοντας την περίσσεια σακχάρου από το σώμα σας μέσω των ούρων σας.

- Το Edistride χρησιμοποιείται όταν ο διαβήτης σας δεν ελέγχεται με διάφορα αντιδιαβητικά φάρμακα, δίαιτα και άσκηση.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να παίρνετε το Edistride μόνο του, σε περίπτωση που έχετε δυσανεξία στη μετφορμίνη, ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτό μπορεί να είναι ένα άλλο φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα και/ή ινσουλίνη χορηγούμενη με ένεση.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για δίαιτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Edistride

Μην πάρετε το Edistride:

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Edistride και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- σε περίπτωση που έχετε "διαβήτη τύπου 1" – ο τύπος διαβήτη που συνήθως εμφανίζεται όταν είστε νέος, και ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- σε περίπτωση που έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς – ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα άλλο φάρμακο.
- σε περίπτωση που έχετε κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ – ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία με χαμηλότερη δόση
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή σε περίπτωση που είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- σε περίπτωση που παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπότασης). Περισσότερες πληροφορίες δίνονται στην παρακάτω παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Edistride**
- σε περίπτωση που έχετε πολύ υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4, "Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες". Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού αρχίσετε να παίρνετε το Edistride εάν έχετε κάποιο από αυτά τα σημεία.
- σε περίπτωση που έχετε ή εμφανίσετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), εμετό ή πυρετό ή σε περίπτωση που δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Edistride μέχρι να αναρρώσετε, προκειμένου να μην προκληθεί αφυδάτωση.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συχνά λοιμώξεις της ουροφόρου οδού.
- σε περίπτωση που είστε ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης, δεν πρέπει να αρχίσετε τη λήψη του Edistride.
- σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο άλλο φάρμακο για το διαβήτη, που περιέχει "πιογλιταζόνη", δεν πρέπει να αρχίσετε να λαμβάνετε το Edistride.
- σε περίπτωση που έχετε αυξημένες ποσότητες ερυθροκυττάρων στο αίμα σας, οι οποίες παρατηρήθηκαν στις εξετάσεις.

Όπως όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε κάθε συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών που σας έχει δοθεί από τον επαγγελματία υγείας σας.

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

Νεφρική λειτουργία

Πρέπει να ελέγχονται οι νεφροί σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε και ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Γλυκόζη ούρων

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

Παιδιά και έφηβοι

Το Edistride δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Edistride

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας ιδίως:

- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φάρμακο, που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση νερού από τον οργανισμό (διουρητικό). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Edistride. Τα πιθανά σημεία μεγάλης απώλειας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4 "Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες".
- σε περίπτωση που παίρνετε άλλα φάρμακα, τα οποία μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή κάποιο φάρμακο "σουλφονυλουρίας". Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων, για να αποτρέψει την εμφάνιση χαμηλών επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμίας).

Κύηση και θηλασμός

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

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Edistride δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λήψη αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που ονομάζονται σουλφονυλουρίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και μεταβολές της όρασης και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Edistride.

Το Edistride περιέχει λακτόζη

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

3. Πώς να πάρετε το Edistride

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

Ποια είναι η δόση

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

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτός ο τρόπος θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Edistride σε συνδυασμό με άλλο(α) φάρμακο(α) για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Μπορεί να είναι φάρμακο(α) που λαμβάνεται(ονται) από το στόμα ή ινσουλίνη χορηγούμενη με ένεση. Θυμηθείτε να πάρετε αυτό(ά) το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

Δίαιτα και άσκηση

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, θα χρειαστεί να διατηρήσετε το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης, ακόμα και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Έτσι είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διαίτα και άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε διαβητική διαίτα για τον έλεγχο του βάρους, συνεχίστε να την ακολουθείτε ενώ παίρνετε το Edistride.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Edistride από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Edistride

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

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

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Edistride

Μην σταματήσετε να παίρνετε Edistride χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

- απώλεια υπερβολικής ποσότητας σωματικών υγρών (αφυδάτωση), που παρατηρείται όχι συχνά
Τα παρακάτω είναι σημεία αφυδάτωσης:

- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας
- υπερβολική υπνηλία ή κόπωση
- μειωμένος σχηματισμός ούρων ή απουσία ούρων
- ταχυπαλμία.

- ουρολοίμωξη, που παρατηρείται συχνά

Τα παρακάτω είναι σημεία σοβαρής λοίμωξης της ουροφόρου οδού:

- πυρετός και/ή ρίγη
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- πόνος στη μέση ή στα πλευρά σας.

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

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

- διαβητική κετοξέωση, παρατηρείται σπάνια (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- ταχεία και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.

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

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

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) – όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη

Τα παρακάτω είναι σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:

- τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχυκαρδία
- αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
- αλλαγή στη διάθεσή σας ή αίσθημα σύγχυσης.

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

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Edistride:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση (συχνουρία)
- μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- μεταβολές του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)

- ζάλη

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

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- μεταβολές στις εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις (για παράδειγμα κρεατινίνης ή ουρίας)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσεται το Edistride

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στις κυνέλες μετά το "EXP" ή στο κουτί μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Edistride

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

Εμφάνιση του Edistride και περιεχόμενο της συσκευασίας

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

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

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παραγωγός

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontina del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Ιταλία

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναστολείς συμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Τον Μάρτιο του 2016, ο EMA ενημερώθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της καναγλιφλοζίνης σχετικά με μια περίπου διπλάσια αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών (ΚΑ) συμβάντων CANVAS με τη χορηγία του ΚΑΚ. Επιπλέον, μια ανάλυση της τρέχουσας μελέτης CANVAS-R νεφρικών καταληκτικών σημείων, στην οποία συμμετείχε πληθυσμός παρόμοιος με αυτόν της CANVAS, έδειξε αριθμητική ανισορροπία ως προς τα συμβάντα ακρωτηριασμού.

Επιπλέον των πληροφοριών που έλαβε ο EMA, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) για τις μελέτες CANVAS και CANVAS-R, η οποία έχει πρόσβαση σε όλα τα αποτυφλοποιημένα στοιχεία ΚΑ εκβάσεων και ασφάλειας, εισηγήθηκε τη συνέχιση της μελέτης, την ανάληψη δράσης για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω πιθανού κινδύνου και την κατάλληλη ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 στις 15 Απριλίου 2016, ενώ ζητήθηκε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη, προκειμένου να αξιολογήσει εάν πρόκειται για ζήτημα κατηγορίας και να εκδώσει σύσταση έως τις 31 Μαρτίου 2017 σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας και το ενδεχόμενο λήψης προσωρινών μέτρων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Μια άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) κοινοποιήθηκε στις 2 Μαΐου 2016 προκειμένου να ενημερωθούν οι επαγγελματίες υγείας για το γεγονός ότι διαπιστώθηκε δύο φορές υψηλότερη επίπτωση ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) σε μια κλινική δοκιμή με την καναγλιφλοζίνη. Επιπλέον, επισημάνθηκε η ανάγκη της παροχής συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η ανακοίνωση καλούσε επίσης τους επαγγελματίες υγείας να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν συμβάντα τα οποία προηγούνται του ακρωτηριασμού.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί μια επίδραση κατηγορίας, επειδή όλοι οι αναστολείς SGLT2 χαρακτηρίζονται από τον ίδιο μηχανισμό δράσης, επειδή ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού δεν είναι γνωστός και επειδή δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας ειδικής για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε στις 6 Ιουλίου 2016 την επέκταση της τρέχουσας διαδικασίας προκειμένου να περιλαμβάνει όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Αφού έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα αυξανόμενα δεδομένα περί ακρωτηριασμού στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου ακρωτηριασμού για την καναγλιφλοζίνη, καθώς και ότι η διαφορά που παρατηρείται με την καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τον ακρωτηριασμό είναι απίθανο να είναι ένα τυχαίο εύρημα. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός

ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας. Όλα τα φάρμακα της κατηγορίας χαρακτηρίζονται από τον ίδιο τρόπο δράσης και δεν υπάρχει επιβεβαιωμένος υποκείμενος μηχανισμός που να είναι ειδικός για την καναγλιφλοζίνη. Ο μηχανισμός δράσης που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο παραμένει, συνεπώς, ασαφής.

Η PRAC επισήμανε ότι ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού έχει γίνει έως τώρα εμφανής με την καναγλιφλοζίνη, αλλά υπάρχει μια μεγάλης κλίμακας τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (DECLARE) για τη δαπαγλιφλοζίνη και μια ολοκληρωμένη μεγάλης κλίμακας μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για την εμπαγλιφλοζίνη (EMPA-REG) στην οποία τα συμβάντα ακρωτηριασμού δεν καταγράφονταν συστηματικά. Ως εκ τούτου, δεν είναι επί του παρόντος δυνατό να τεκμηριωθεί αν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού αποτελεί ή όχι επίδραση κατηγορίας.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, εν όψει των ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προαναφερόμενων προϊόντων παραμένει θετική. Έκρινε, ωστόσο, ότι απαιτούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντων όλων των εγκεκριμένων αναστολέων SGLT2 με την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου, καθώς και πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που να αντικατοπτρίζονται στο ΣΔΚ. Η ολοκλήρωση των μελετών CANVAS και CANVAS-R, καθώς και των μελετών CREDENCE και DECLARE προγραμματίζεται το 2017 και το 2020, αντίστοιχα. Η τελική ανάλυση των εν λόγω μελετών, μετά την αποτυφλοποίηση, θα παράσχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου των αναστολέων SGLT2, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Α·
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2·
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον ακρωτηριασμό στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, κυρίως του δακτύλου του ποδιού·
- Η PRAC θεώρησε επίσης ότι ο μηχανισμός δράσης, που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, παραμένει ασαφής·
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι επί του παρόντος δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που

θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας·

- Η PRAC επισήμανε ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους για τα εν λόγω συμβάντα·
- Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος μπορεί να αποτελεί μια πιθανή επίδραση κατηγορίας·
- Επειδή δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ειδικών παραγόντων κινδύνου εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου ακρωτηριασμού που συμβάλλουν δυνητικά στα συμβάντα, η PRAC εισηγήθηκε την παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με την τακτική προληπτική φροντίδα των ποδιών και τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης ως γενικό μέτρο πρόληψης του ακρωτηριασμού·
- Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος ακρωτηριασμού κάτω άκρου θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Α, με μια προειδοποίηση που να επισημαίνει στους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η προειδοποίηση για την καναγλιφλοζίνη περιλαμβάνει επίσης την πληροφορία ότι, στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Για την καναγλιφλοζίνη, οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) έχουν συμπεριληφθεί επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, στις πληροφορίες προϊόντος·
- Η PRAC έκρινε επίσης ότι θα πρέπει να συλλέγονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα συμβάντα ακρωτηριασμού μέσω κατάλληλων εντύπων αναφοράς περιστατικού (CRF) για κλινικές δοκιμές, ερωτηματολογίων παρακολούθησης για περιστατικά μετά την κυκλοφορία, χρήσης κοινού προτιμώμενου όρου (PT) MedDRA για τα συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού και κατάλληλων μεταανάλυσεων των δοκιμών μεγάλης κλίμακας που περιλαμβάνουν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων. Όλα τα ΣΔΚ θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα μέσω κατάλληλης τροποποίησης ώστε να υποβληθούν το αργότερο έναν μήνα από την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής·

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν αναστολέα SGLT2 και τα οποία παρατίθενται στο Παράρτημα Α παραμένει θετική, υπό τον όρο να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος οι εγκριθείσες αλλαγές και να αντικατοπτριστούν στο ΣΔΚ πρόσθετες ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται ότι επιβάλλεται η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των προαναφερθέντων προϊόντων που παρατίθενται στο Παράρτημα Α. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα ΙΙΙ της σύστασης της PRAC.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφηκαν παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy.