

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Edistride 5 mg filmom obložene tablete

Edistride 10 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Edistride 5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom:*

Jedna tableta od 5 mg sadrži 25 mg laktoze, bezvodne.

### Edistride 10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom:*

Jedna tableta od 10 mg sadrži 50 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### Edistride 5 mg filmom obložene tablete

Žute, bikonveksne, okrugle filmom obložene tablete promjera 0,7 cm, s utisnutom oznakom "5" na jednoj i "1427" na drugoj strani.

### Edistride 10 mg filmom obložene tablete

Žute, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku romba s dijagonalama od približno 1,1 x 0,8 cm, s utisnutom oznakom "10" na jednoj i "1428" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Edistride je indicirana u odraslih u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 za poboljšanje regulacije glikemije kao:

#### Monoterapija

Kada se samo dijetom i tjelovježbom ne postiže dovoljno dobra regulacija glikemije u bolesnika u kojih se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošenja.

#### Dodatak u kombiniranom liječenju

U kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi, uključujući inzulin, kada se tim lijekovima uz dijetu i tjelovježbu ne postiže dovoljno dobra regulacija glikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Monoterapija i dodatak u kombiniranom liječenju*

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jedanput na dan u monoterapiji i kao dodatak u kombiniranom liječenju s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi, uključujući inzulin. Kada se dapagliflozin primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom, poput sulfonilureje, može se razmotriti niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

#### *Posebne populacije bolesnika*

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Djelotvornost dapagliflozina ovisi o bubrežnoj funkciji pa je tako njegova djelotvornost smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega vjerojatno u potpunosti izostati. Primjena lijeka Edistride ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (bolesnici s klirensom kreatinina [CrCl] < 60 ml/min ili procijenjenom brzinom glomerularne filtracije [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije preporučuje se početna doza od 5 mg. Ako se dobro podnosi, doza se može povećati na 10 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Stariji bolesnici (≥ 65 godina)*

U načelu se ne preporučuje prilagođavati dozu na temelju dobi. U obzir treba uzeti bubrežnu funkciju i rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Zbog ograničenog iskustva s liječenjem bolesnika starijih od 75 godina ne preporučuje se započinjati liječenje dapagliflozinom.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost dapagliflozina u djece u dobi od 0 < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Edistride se primjenjuje peroralno jedanput na dan u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje. Tablete se moraju progutati cijele.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Općenito

Edistride se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ni za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

### Primjena u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije

Djelotvornost dapagliflozina ovisi o bubrežnoj funkciji pa je tako njegova djelotvornost smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega vjerojatno u potpunosti izostati (vidjeti dio 4.2). Među osobama s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (bolesnici u kojih je CrCl < 60 ml/min ili eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nuspojave u vidu povišenih vrijednosti kreatinina, fosfora i paratiroidnog hormona (PTH) te hipotenzije imao je veći udio ispitanika liječenih dapagliflozinom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Primjena lijeka Edistride ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije

(bolesnici u kojih je  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  ili  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Edistride nije ispitana u teškom oštećenju bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  ili  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ili terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Preporučuje se kontrolirati bubrežnu funkciju kako slijedi:

- prije početka liječenja dapagliflozinom i barem jednom godišnje nakon toga (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- prije početka istodobnog liječenja lijekovima koji mogu umanjiti bubrežnu funkciju i povremeno nakon toga
- barem 2 do 4 puta godišnje kada je bubrežna funkcija blizu razine umjerenog oštećenja. Ako se bubrežna funkcija pogorša ispod vrijednosti  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  ili  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , treba obustaviti liječenje dapagliflozinom.

#### Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre

Malo je iskustva iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Izloženost dapagliflozinu povećana je u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Primjena u bolesnika u kojih postoji rizik od deplecije volumena, hipotenzije i/ili neravnoteže elektrolita

Zbog svog mehanizma djelovanja dapagliflozin pojačava diurezu popraćenu blagim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1), što može biti izraženije u bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Primjena dapagliflozina ne preporučuje se u bolesnika koji primaju diuretike Henleyeve petlje (vidjeti dio 4.5) ili kod kojih postoji deplecija volumena, primjerice, zbog akutne bolesti (poput gastrointestinalnih bolesti).

Potreban je oprez u bolesnika u kojih sniženje krvnog tlaka prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, u bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju, a u anamnezi imaju hipotenziju te u starijih bolesnika.

U bolesnika koji primaju dapagliflozin, a u kojih istodobno postoje stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena, preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući određivanje vrijednosti hematokrita) i elektrolita. U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se privremeni prekid liječenja dapagliflozinom dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

#### Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama dapagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje dapagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

Prije početka liječenja dapagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Sigurnost i djelotvornost dapagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se dapagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

#### Infekcije mokraćnih puteva

U analizi objedinjenih podataka za razdoblje do 24 tjedna liječenja infekcije mokraćnih puteva češće su prijavljene kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg nego kod primjene placeba (vidjeti dio 4.8). Pijelonefritis je bio manje česta nuspojava, a učestalost mu je bila podjednaka kao u kontrolnoj skupini. Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcije mokraćnih puteva; stoga se kod liječenja pijelonefritisa ili urosepse mora razmotriti privremeni prekid liječenja dapagliflozinom.

#### Stariji osobe (≥ 65 godina)

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost od postojanja oštećenja bubrežne funkcije i/ili liječenja antihipertenzivima koji mogu izmijeniti bubrežnu funkciju, poput inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) te blokatora receptora angiotenzina II tipa 1. U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, za starije bolesnike vrijede iste preporuke kao i za sve ostale bolesnike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Među osobama u dobi od ≥ 65 godina veći broj ispitanika liječenih dapagliflozinom imao je nuspojave povezane s oštećenjem bubrežne funkcije ili zatajenjem bubrega u usporedbi s placebom. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s bubrežnom funkcijom bila je povišenje vrijednosti kreatinina u serumu, koje je u većini slučajeva bilo prolazno i reverzibilno (vidjeti dio 4.8).

U starijih bolesnika može postojati povećan rizik od deplecije volumena i veća je vjerojatnost da se liječe diureticima. Među osobama u dobi od ≥ 65 godina nuspojave povezane s deplecijom volumena javile su se u većem udjelu u ispitanika liječenih dapagliflozinom (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo u liječenju bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno. U toj se populaciji ne preporučuje započinjati liječenje dapagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Zatajenje srca

Iskustvo primjene pri NYHA stupnjevima I-II je ograničeno, dok u kliničkim ispitivanjima s dapagliflozinom nema iskustva pri NYHA stupnjevima III-IV.

#### Primjena u bolesnika liječenih pioglitazonom

Iako uzročna veza dapagliflozina i raka mokraćnog mjehura nije vjerojatna (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3), kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena dapagliflozina u bolesnika koji se istodobno liječe pioglitazonom. Dostupni epidemiološki podaci za pioglitazon ukazuju na blago povećan rizik od raka mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću koji se liječe pioglitazonom.

### Povišena vrijednost hematokrita

Kod liječenja dapagliflozinom opaženo je povišenje vrijednosti hematokrita (vidjeti dio 4.8), stoga se preporučuje oprez u bolesnika s već povišenom vrijednošću hematokrita.

### Amputacija donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika sa dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

### Kombinacije koje nisu ispitane

Dapagliflozin nije ispitan u kombinaciji s analogima peptida-1 nalik glukagonu (GLP1).

### Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja lijeka, bolesnici koji uzimaju lijek Edistride će imati pozitivan nalaz testa glukoze u mokraći.

### Laktoza

Tablete sadrže bezvodnu laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

#### Diuretici

Dapagliflozin može pojačati diuretski učinak tiazida i diuretika Henleyeve petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

#### Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, izazivaju hipoglikemiju. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga da bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se navedeni lijekovi primjenjuju u kombinaciji s dapagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Farmakokinetičke interakcije

Metabolizam dapagliflozina prvenstveno se odvija putem glukuronidne konjugacije u kojoj posreduje UDP-glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

U ispitivanjima *in vitro* dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 niti je inducirao CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Stoga se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju.

### Učinak drugih lijekova na dapagliflozin

Ispitivanja interakcija provedena sa zdravim ispitanicima, uglavnom s primjenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan i simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku dapagliflozina.

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora različitih aktivnih prijenosnika i enzima koji metaboliziraju lijekove) primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti (AUC) dapagliflozinu od 22%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze mokraćom. Ne preporučuje se prilagodba doze. Ne očekuje se klinički značajan učinak s drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze mokraćom. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

#### Učinak dapagliflozina na druge lijekove

U ispitivanjima interakcija provedenima sa zdravim ispitanicima, uglavnom s primjenom jedne doze, dapagliflozin nije izmijenio farmakokinetiku metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata Pgp-a) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantni učinak varfarina mjeren INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) dovela je do povećanja AUC-a simvastatina za 19% i povećanja AUC-a simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselinu ne smatra se klinički značajnim.

#### Ostale interakcije

Nisu ispitani učinci pušenja, prehrane, biljnih preparata i alkohola na farmakokinetiku dapagliflozina.

#### Interferencija s 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) testom

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije s 1,5-AG testom jer su mjerenja s 1,5-AG nepouzdana u procjeni regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Koristite alternativne metode za praćenje regulacije glikemije.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni dapagliflozina u trudnica. Istraživanja na štakorima ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena dapagliflozina tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Kad se utvrdi trudnoća, liječenje dapagliflozinom mora se obustaviti.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dapagliflozin i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko; također su ukazali na farmakološki posredovane učinke lijeka na mladunčad koja siše (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dapagliflozin se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

#### Plodnost

Nisu ispitivani učinci dapagliflozina na plodnost u ljudi. U mužjaka i ženki štakora dapagliflozin ni u kojoj ispitivanoj dozi nije imao učinka na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Edistride ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene dapagliflozina u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebo kontroliranih ispitivanja 2360 bolesnika liječena su dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 2295 bolesnika su primala placebo.

Najčešće prijavljena nuspojava bila je hipoglikemija, koja je ovisila o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u svakom pojedinom ispitivanju. Učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je podjednaka u svim liječenim skupinama, uključujući skupinu koja je primala placebo, osim u

ispitivanjima dodavanja lijeka u terapiju sulfonilurejom (SU) odnosno inzulinom. Kod kombiniranog liječenja sa sulfonilurejom i kad je lijek primijenjen kao dodatak liječenju inzulinom zabilježene su veće stope hipoglikemije (vidjeti odjeljak *Hipoglikemija* u nastavku).

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Nijedna od njih nije bila povezana s dozom. Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i organskim sustavima. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1. Nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima<sup>a</sup>**

| Klasifikacija organskih sustava                             | Vrlo često  | Često <sup>*</sup>  | Manje često <sup>**</sup>  | Rijetko                              |
|---|---|---|--|--------------------------------------|
| <i>Infekcije i infestacije</i>                              |   | vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije <sup>*,b,c</sup><br>infekcije mokraćnih puteva <sup>*,b,d</sup>            | gljivična infekcija <sup>**</sup>  |                                      |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>                    | hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejom ili inzulinom) <sup>b</sup> |   | deplecija volumena <sup>b,e</sup><br>žed <sup>**</sup>   | dijabetička ketoacidoza <sup>i</sup> |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>                          |   | omaglica  |  |                                      |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                         |   |   | konstipacija <sup>**</sup><br>suha usta <sup>**</sup>  |                                      |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> |   | bol u leđima <sup>*</sup>   |  |                                      |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>               |   | dizurija <sup>*,f</sup><br>poliurija <sup>*,f</sup>   | nikturija <sup>**</sup><br>oštećenje bubrega <sup>**,b</sup>   |                                      |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>            |   |   | vulvovagitalni pruritus <sup>**</sup><br>genitalni pruritus <sup>**</sup>  |                                      |
| <i>Pretrage</i>   |   | povišene vrijednosti hematokrita <sup>g</sup><br>smanjeni klirens bubrežnog kreatinina <sup>b</sup><br>dislipidemija <sup>h</sup> | povišene vrijednosti kreatinina u krvi <sup>**,b</sup><br>povišene vrijednosti ureje u krvi <sup>**</sup><br>smanjenje tjelesne težine <sup>**</sup> |                                      |

<sup>a</sup>Tablica prikazuje podatke do 24 tjedna liječenja (kratkoročni podaci) neovisno o lijekovima za nužnu regulaciju neregulirane glikemije.



<sup>b</sup>Za dodatne informacije vidjeti odgovarajući odjeljak u nastavku.

<sup>c</sup>Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju npr. unaprijed određene preferirane pojmove: vulvovaginalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, gljivična genitalna infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, kandidalni balanitis, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija u muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

<sup>d</sup>Infekcije mokraćnog sustava uključuju sljedeće preferirane pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti: infekcija mokraćnog sustava, cistitis, infekcija mokraćnog sustava čiji je uzročnik Escherichia, infekcija mokraćnog i spolnog sustava, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

<sup>e</sup>Deplecija volumena uključuje, primjerice, unaprijed određene preferirane pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

<sup>f</sup>Poliurija uključuje preferirane pojmove: polakizurija, poliurija, pojačano mokrenje.

<sup>g</sup>Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost hematokrita bila je 2,30% kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i -0,33% kod primjene placeba. Vrijednosti hematokrita >55% prijavljene su u 1,3% ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg naspram 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

<sup>h</sup>Srednje vrijednosti postotnih promjena u odnosu na početne vrijednosti kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg u odnosu na placebo bile su: ukupni kolesterol 2,5% naspram 0,0%; HDL kolesterol 6,0% naspram 2,7%; LDL kolesterol 2,9% naspram -1,0%; trigliceridi -2,7% naspram -0,7%.

<sup>i</sup>Vidjeti dio 4.4

\*Prijavljeno u  $\geq 2\%$  ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i  $\geq 1\%$  češće te u najmanje 3 ispitanika više nego kod primjene placeba.

\*\*Ocijenjeno od strane ispitivača kao moguće povezano, vjerojatno povezano ili povezano s ispitivanim liječenjem i prijavljeno u  $\geq 0,2\%$  ispitanika i  $\geq 0,1\%$  češće odnosno u najmanje 3 ispitanika više liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg, nego u onih koji su primali placebo.

## Opis odabranih nuspojava

### Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u svakom pojedinom ispitivanju.

U ispitivanjima u kojima je dapagliflozin primijenjen kao monoterapija, kao dodatak metforminu ili kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina), učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je podjednaka ( $< 5\%$ ) u svim ispitivanim skupinama, uključujući i onu koja je primala placebo do 102. tjedna liječenja. U svim su ispitivanjima teže epizode hipoglikemije bile manje česte i usporedive između skupina liječenih dapagliflozinom ili placebo. U ispitivanjima kao dodatka liječenju sulfonilurejom odnosno inzulinom zabilježene su više stope hipoglikemije (vidjeti dio 4.5).

U ispitivanju lijeka kao dodatka glimepiridu, u 24. i 48. tjednu, blaže epizode hipoglikemije češće su prijavljene u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i glimepiridom (6,0% odnosno 7,9%), nego u skupini koja je uz glimepirid primala placebo (2,1% odnosno 2,1%).

U ispitivanju lijeka kao dodatka inzulinu, kod ispitanika liječenih dapagliflozinom 10 mg u kombinaciji s inzulinom, prijavljene su epizode jake hipoglikemije kod 0,5% ispitanika u 24. tjednu te kod 1,0% ispitanika u 104. tjednu, a kod 0,5% ispitanika liječenih kombinacijom placeba i inzulina u 24. i 104. tjednu. Kod ispitanika koji su primali dapagliflozin 10 mg u kombinaciji s inzulinom manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 40,3% ispitanika u 24. tjednu te kod 53,1% ispitanika u 104. tjednu, a kod ispitanika koji su primali placebo plus inzulin, manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 34,0% ispitanika u 24. tjednu te kod 41,6% ispitanika u 104. tjednu.

U studiji u kojoj je dapagliflozin primijenjen zajedno s metforminom i sulfonilurejom, u trajanju do 24 tjedna, nisu prijavljene epizode jake hipoglikemije. Manje epizode hipoglikemije su bile prijavljene u 12,8% ispitanika koji su primili dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin i sulfonilureju, te u 3,7% ispitanika koji su primili placebo plus metformin i sulfonilureju.

### Deplecija volumena

Reakcije povezane s deplecijom volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) prijavljene su u 1,1% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,7% ispitanika koji su primali placebo. Ozbiljne reakcije javile su se u  $< 0,2\%$  ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

### Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije prijavljene su u 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umjerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena (u 8,4% onih liječenih dapagliflozinom i 1,2% onih koje su primale placebo), dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

### Infekcije mokraćnih puteva

Infekcije mokraćnih puteva češće su prijavljene kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg u usporedbi s placebom (4,7% naspram 3,5%; vidjeti dio 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umjerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena, dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

### Povišene razine kreatinina

Nuspojave na lijek povezane s povišenim razinama kreatinina su grupirane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje bubrežne funkcije, povišenje razine kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Ovako grupirane reakcije prijavljene su u 3,2% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 1,8% bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrega (početni eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ovako grupirane reakcije prijavljene su u 1,3% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Te su reakcije bile češće u bolesnika čiji je početni eGFR iznosio  $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Daljnja ocjena bolesnika koji su imali nuspojave povezane s bubrežima pokazala je da su se u većine njih razine kreatinina u serumu promijenile za  $\leq 0,5$  mg/dl u odnosu na početne vrijednosti. Porast razine kreatinina bio je općenito prolazan tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilan nakon prekida liječenja.

### Paratiroidni hormon (PTH)

Primijećena su blaga povišenja razine PTH-a u serumu, koja su bila izraženija u bolesnika s višim koncentracijama PTH-a na početku liječenja. Mjerenja mineralne gustoće kostiju u bolesnika s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom nisu ukazala na koštani gubitak tijekom dvogodišnjeg razdoblja liječenja.

### Zloćudne bolesti

Tijekom kliničkih ispitivanja ukupan udio ispitanika sa zloćudnim ili nespecificiranim tumorima bio je podjednak među bolesnicima liječenim dapagliflozinom (1,50%) i onima koji su primali placebo/usporedni lijek (1,50%), a u podacima iz istraživanja na životinjama nije bilo znakova kancerogenosti i mutagenosti (vidjeti dio 5.3). Kad su se razmatrali slučajevi tumora u različitim organskim sustavima, relativni rizik povezan s dapagliflozinom za neke je tumore bio iznad 1 (mokraćni mjehur, prostata, dojka), a za druge ispod 1 (npr. krv i limfa, jajnici, bubrežni trakt), što nije povećalo ukupan rizik od tumora povezan s dapagliflozinom. Povećan/smanjen rizik nije ni u kojem organskom sustavu bio statistički značajan. S obzirom na to da u pretkliničkim istraživanjima nisu utvrđeni tumori kao i na kratkotrajnu latenciju između prvog izlaganja lijeku i dijagnoze tumora, uzročna povezanost se smatra malo vjerojatnom. Budući da se brožani nesrazmjer tumora na dojci, mokraćnom mjehuru i prostati mora pažljivo razmotriti, bit će dodatno istražen u ispitivanjima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet.

### Posebne populacije bolesnika

#### Starije osobe ( $\geq 65$ godina)

Među ispitanicima u dobi od  $\geq 65$  godina nuspojave povezane s oštećenjem bubrežne funkcije prijavljene su u 7,7% ispitanika liječenih dapagliflozinom i 3,8% ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). Najčešće prijavljena nuspojava povezana s bubrežnom funkcijom bila je povišena vrijednost kreatinina u serumu. Većina navedenih nuspojava bila je prolazna i reverzibilna. U

bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina nuspojave deplecije volumena, najčešće prijavljene u vidu hipotenzije, prijavljene su u 1,7% ispitanika koji su primali dapagliflozin i 0,8% ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Dapagliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne dopuštene doze u ljudi). U tih se ispitanika glukoza u mokraći mogla utvrditi tijekom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan učinak na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 2 tjedna primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od preporučene doze u ljudi) incidencija hipoglikemije bila je nešto viša nego u ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana s dozom. Stope štetnih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su podjednake kao u ispitanika koji su primali placebo, a nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biokemijske pokazatelje bubrežne funkcije.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici), Ostali antidijabetici, izuzev inzulina, ATK oznaka: A10BX09

#### Mehanizam djelovanja

Dapagliflozin je vrlo snažan ( $K_i$ : 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor suprijenosnika natrija-glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2).

SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubrezima, ali ekspresija nije uočena u više od 70 drugih tkiva, uključujući jetru, mišić kostura, masno tkivo, dojke, mokraćni mjehur i mozak. SGLT2 je glavni prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u krvotok. Unatoč postojanju hiperglikemije u šećernoj bolesti tipa 2, reapsorpcija filtrirane glukoze se nastavlja. Dapagliflozin poboljšava razine glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrezima, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom. To je izlučivanje glukoze (glikozurički učinak) vidljivo nakon prve doze, kontinuirano traje tijekom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerularne filtracije (GFR). Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o lučenju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima lijeka Edistride opaženo je poboljšanje procjene modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica).

Izlučivanje glukoze mokraćom (glikozurija) koje potiče dapagliflozin povezano je s gubitkom kalorija i smanjenjem tjelesne težine. Dapagliflozinom izazvana inhibicija kotransporta glukoze i natrija također je povezana s blagom diurezom i prolaznom natriurezom.

Dapagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva i > 1400 puta je selektivniji za SGLT2 nego za SGLT1, najvažniji prijenosnik u crijevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

#### Farmakodinamički učinci

U zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je nakon primjene dapagliflozina primijećeno povećanje količine glukoze izlučene mokraćom. U ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tijekom 12 tjedana primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u mokraću je izlučeno otprilike 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal/dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze mokraćom potaknuto dapagliflozinom dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena mokraće u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Povećanje volumena mokraće u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održalo se do 12. tjedna, a volumen se povećao na približno 375 ml/dan. Povećanje volumena mokraće povezano je s blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrija mokraćom koje nije bilo udruženo s promjenama koncentracije natrija u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom također se privremeno povećalo (tijekom 3-7 dana), a bilo je popraćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. tjednu se smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo od -48,3 do -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Edistride, provedeno je trinaest dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja s 6362 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2; 4273 ispitanika u tim ispitivanjima liječeno je dapagliflozinom. U dvanaest je ispitivanja liječenje trajalo 24 tjedna, 8 je bilo s dugoročnim produžecima u rasponu od 24 do 80 tjedana (do ukupnog trajanja ispitivanja od 104 tjedna), dok je jedno ispitivanje trajalo 52 tjedna s dugoročnim produžetkom od 52 i 104 tjedna (ukupno trajanje ispitivanja 208 tjedana). Srednje trajanje šećerne bolesti bilo je između 1,4 i 16,9 godina. Pedeset i dva posto (52%) ispitanika imalo je blago oštećenje bubrežne funkcije, a 11% umjereno oštećenje bubrežne funkcije. Među ispitanicima je bilo 51% muškaraca, 84% bijelaca, 9% azijskog podrijetla, 3% crnaca i 4% pripadnika drugih rasnih skupina. Osamdeset posto (80%) ispitanika imalo je indeks tjelesne mase (ITM)  $\geq 27$ . Nadalje, dva 12-tjedna, placebo kontrolirana ispitivanja su provedena kod bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom.

#### Regulacija glikemije

##### *Monoterapija*

Provedeno je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna (s dodatnim razdobljem produžetka) kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost monoterapije lijekom Edistride u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana. Liječenje dapagliflozinom jedanput na dan rezultiralo je statistički značajnim ( $p < 0,0001$ ) sniženjem HbA1c u usporedbi s placebo (Tablica 2).

U razdoblju produžetka ispitivanja, sniženje HbA1c održalo se do 102. tjedna (prilagođena srednja promjena od početne vrijednosti iznosila je -0,61% kod primjene 10 mg dapagliflozina, a -0,17% kod placeba).

**Tablica 2. Rezultati placebo kontroliranog ispitivanja dapagliflozina kao monoterapije nakon 24 tjedna (LOCF<sup>a</sup>)**

|  | Monoterapija        |         |
|--|---------------------|---------|
|  | Dapagliflozin 10 mg | Placebo |
| N <sup>b</sup>                               | 70                  | 75      |
| <b>HbA1c (%)</b>                             |                     |         |
| Početna vrijednost (srednja)                 | 8,01                | 7,79    |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup> | -0,89               | -0,23   |

|   |                          |       |
|---|--------------------------|-------|
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% CI)          | -0,66*<br>(-0,96; -0,36) |       |
| <b>Ispitanici (%) u kojih je postignut:<br/>HbA1c &lt; 7%</b> |                          |       |
| Prilagođeno za početnu vrijednost                             | 50,8 <sup>§</sup>        | 31,6  |
| <b>Tjelesna težina (kg)</b>                                   |                          |       |
| Početna vrijednost (srednja)                                  | 94,13                    | 88,77 |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>                  | -3,16                    | -2,19 |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% CI)          | -0,97<br>(-2,20; 0,25)   |       |

<sup>a</sup>LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije u ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

<sup>b</sup>Svi randomizirani ispitanici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

<sup>c</sup>Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

\* p-vrijednost < 0,0001 naspram placeba

<sup>§</sup> Nije procijenjena statistička značajnost zbog postupka sekvencijalnog testiranja za sekundarne mjere ishoda

### Kombinirano liječenje

U 52-tjednom ispitivanju neinferiornosti, kontroliranom aktivnim lijekom (s produžecima od 52, odnosno 104 tjedna), Edistride se ocjenjivala pridodana metforminu u usporedbi sa sulfonilurejom pridodanom metforminu u bolesnika u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Rezultati su pokazali podjednako prosječno smanjenje HbA1c u odnosu na početnu vrijednost do 52. tjedna u usporedbi s glipizidom, čime je dokazana neinferiornost (Tablica 3). U 104. tjednu, prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost HbA1c je bila -0,32% za dapagliflozin i -0,14% za glipizid. U 208. tjednu, prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,10% za dapagliflozin te 0,20% za glipizid. Barem jednu epizodu hipoglikemije imao je značajno manji udio ispitanika u skupini liječenoj dapagliflozinom (3,5% tijekom 52 tjedna, 4,3% tijekom 104 tjedna i 5,0% tijekom 208 tjedana), nego u skupini koja je primala glipizid (40,8% tijekom 52 tjedna, 47% tijekom 104 tjedna i 50,0% tijekom 208 tjedana). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. i 208. tjednu je bio 56,2% odnosno 39,7% u skupini liječenoj dapagliflozinom i 50,0% odnosno 34,6% u skupini liječenoj glipizidom.

**Tablica 3. Rezultati ispitivanja kontroliranog aktivnim lijekom u kojem su se uspoređivali dapagliflozin i glipizid pridodani metforminu nakon 52 tjedna (LOCF<sup>a</sup>)**

| Parametar  | Dapagliflozin<br>+ metformin       | Glipizid<br>+ metformin |
|--|------------------------------------|-------------------------|
| N <sup>b</sup>   | 400                                | 401                     |
| <b>HbA1c (%)</b>   |                                    |                         |
| Početna vrijednost (srednja)   | 7,69                               | 7,74                    |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>                         | -0,52                              | -0,52                   |
| Razlika u odnosu na<br>glipizid + metformin <sup>c</sup><br>(95% CI) | 0,00 <sup>d</sup><br>(-0,11; 0,11) |                         |
| <b>Tjelesna težina (kg)</b>  |                                    |                         |
| Početna vrijednost (srednja)   | 88,44                              | 87,60                   |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>                         | -3,22                              | 1,44                    |
| Razlika u odnosu na<br>glipizid + metformin <sup>c</sup><br>(95% CI) | -4,65*<br>(-5,14; -4,17)           |                         |

<sup>a</sup>LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (*Last observation carried forward*)

<sup>b</sup>Randomizirani i liječeni ispitanici kod kojih je izmjerena djelotvornost na početku liječenja i barem jednom nakon početka liječenja

<sup>c</sup>Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

<sup>d</sup>Neinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

\* p-vrijednost < 0,0001

Dapagliflozin pridodan liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom doveo je do statistički značajnog sniženja HbA1c u 24 tjedna u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo ( $p < 0,0001$ ; Tablice 4, 5 i 6).

Sniženja HbA1c primijećena u 24. tjednu održala su se u ispitivanjima lijeka kao dodatka u kombiniranom liječenju (glimepiridom i inzulinom) tijekom 48 tjedana (glimepirid) te do 104. tjedna (inzulin). U 48. tjednu, kada su bili dodani sitagliptinu (sa ili bez metformina), prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dapagliflozin 10 mg je bila -0,30%, a za placebo 0,38%. U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju metforminom sniženja HbA1c održala su se do 102. tjedna (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dozu dapagliflozina od 10 mg iznosila je -0,78%, a za placebo 0,02%). U 104. tjednu za inzulin (sa ili bez dodatnih oralnih lijekova za sniženje glukoze), HbA1c je smanjen te je prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dapagliflozin 10 mg iznosila -0,71%, a za placebo -0,06%. U 48. i 104. tjednu, doza inzulina je ostala stabilna u usporedbi s početnom vrijednošću od kod ispitanika liječenih dapagliflozinom 10 mg (prosječna doza 76 IU/dan). U grupi koja je primala placebo, u 48. tjednu primijećeno je srednje povećanje od 10,5 IU/dan od početne vrijednosti (srednja vrijednost prosječne doze 84 IU/dan), a 104. tjednu primijećeno je srednje povećanje od 18,3 IU/dan od početne vrijednosti (srednja vrijednost prosječne doze 92 IU/dan). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. tjednu je bio 72,4% za grupu liječenu dapagliflozinom 10 mg i 54,8% za grupu koja je primala placebo.

**Tablica 4. Rezultati placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombiniranom liječenju metforminom, ili sitagliptinom (sa ili bez metformina) u trajanju od 24 tjedna (LOCF<sup>a</sup>)**

|   | Dodatak kombiniranom liječenju |         |  |         |
|---|--------------------------------|---------|--|---------|
|   | Metformin <sup>1</sup>         |         | DPP-4 inhibitor (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± Metformin <sup>1</sup> |         |
|   | Dapagliflozin 10 mg            | Placebo | Dapagliflozin 10 mg  | Placebo |
| <b>N<sup>b</sup></b>                              | 135                            | 137     | 223  | 224     |
| <b>HbA1c (%)</b>                                  |                                |         |  |         |
| Početna vrijednost (srednja)                      | 7,92                           | 8,11    | 7,90   | 7,97    |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>      | -0,84                          | -0,30   | -0,45  | 0,04    |
| Razlika u odnosu na placebo (95% CI)              | -0,54*<br>(-0,74; -0,34)       |         | -0,48*<br>(-0,62; -0,34)   |         |
| <b>Ispitanici (%) u kojih je:</b>                 |                                |         |  |         |
| <b>HbA1c &lt; 7%</b>                              |                                |         |  |         |
| Prilagođeno za početnu vrijednost                 | 40,6**                         | 25,9    |  |         |
| <b>Tjelesna težina (kg)</b>                       |                                |         |  |         |
| Početna vrijednost (srednja)                      | 86,28                          | 87,74   | 91,02  | 89,23   |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>      | -2,86                          | -0,89   | -2,14  | -0,26   |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup> (95% CI) | -1,97*<br>(-2,63 -1,31)        |         | -1,89*<br>(-2,37, -1,40)   |         |

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/dan;; <sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/dan

<sup>a</sup>LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije u ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

<sup>b</sup>Svi randomizirani ispitanici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

<sup>c</sup>Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

\*p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

\*p-vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

**Tablica 5. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji sa sulfonilurejom (glimepiridom) ili metforminom i sulfonilurejom u trajanju od 24 tjedna**

|  | Dodatak u kombiniranom liječenju            |         |   |         |
|--|---|---------|---|---------|
|  | Sulfonilureja<br>(glimepirid <sup>1</sup> ) |         | Sulfonilureja<br>+ Metformin <sup>2</sup> |         |
|  | Dapagliflozin<br>10 mg                      | Placebo | Dapagliflozin<br>10 mg                    | Placebo |
| <b>N<sup>a</sup></b>   | 151   | 145     | 108                                       | 108     |
| <b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>   |   |         |   |         |
| Početna vrijednost<br>(srednja)  | 8,07  | 8,15    | 8,08                                      | 8,24    |
| Promjena od početne<br>vrijednosti <sup>c</sup>                        | -0,82                                       | -0,13   | -0,86                                     | -0,17   |
| Razlika u odnosu<br>na placebo<br>(95% CI)                             | -0,68*<br>(-0,86, -0,51)                    |         | -0,69*<br>(-0,89, -0,49)                  |         |
| <b>Ispitanici (%) u kojih je:<br/>HbA1c &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b> |   |         |   |         |
| Prilagođeno za početnu<br>vrijednost                                   | 31,7*                                       | 13,0    | 31,8*                                     | 11,1    |
| <b>Tjelesna težina (kg)<br/>(LOCF)<sup>d</sup></b>                     |   |         |   |         |
| Početna vrijednost<br>(srednja)  | 80,56                                       | 80,94   | 88,57                                     | 90,07   |
| Promjena od početne<br>vrijednosti <sup>c</sup>                        | -2,26                                       | -0,72   | -2,65                                     | -0,58   |
| Razlika u odnosu<br>na placebo <sup>c</sup><br>(95% CI)                | -1,54*<br>(-2,17, -0,92)                    |         | -2,07*<br>(-2,79, -1,35)                  |         |

<sup>1</sup>glimepirid 4 mg/dan; <sup>2</sup>Metformin (s trenutnim ili produljenim oslobađanjem) ≥1500 mg/dan plus maksimalna podnošljiva doza sulfonilureje, koja mora iznositi barem pola maksimalne doze, najmanje 8 tjedana prije uključivanja u studiju.

<sup>a</sup> Randomizirani i liječeni bolesnici kod kojih je mjerena djelotvornost pri početnoj vrijednosti te barem još jednom nakon početne vrijednosti.

<sup>b</sup> Stupci 1 i 2, HbA1c je analiziran koristeći LOCF (vidjeti opasku d); Stupci 3 i 4, HbA1c je analiziran koristeći LRM (vidjeti opasku e)

<sup>c</sup> Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

<sup>d</sup> LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije u ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

<sup>e</sup> LRM: Longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja (*Longitudinal repeated measures analysis*)

\* p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze



**Tablica 6. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji s inzulinom (samostalno ili s peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze) nakon 24 tjedna (LOCF<sup>a</sup>)**

| Parametar   | Dapagliflozin 10 mg<br>+ inzulin<br>± oralni lijekovi za<br>snižavanje razine glukoze <sup>2</sup> | Placebo<br>+ inzulin<br>± oralni lijekovi za<br>snižavanje razine glukoze <sup>2</sup> |
|---|--|--|
| N <sup>b</sup>  | 194  | 193  |
| <b>HbA1c (%)</b>  |  |  |
| Početna vrijednost (srednja)  | 8,58   | 8,46   |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>                              | -0,90  | -0,30  |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% CI)                      | -0,60*<br>(-0,74; -0,45)   |  |
| <b>Tjelesna težina (kg)</b>   |  |  |
| Početna vrijednost (srednja)  | 94,63  | 94,21  |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>                              | -1,67  | 0,02   |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% CI)                      | -1,68*<br>(-2,19; -1,18)   |  |
| <b>Srednja dnevna doza inzulina (IU)<sup>1</sup></b>                      |  |  |
| Početna vrijednost (srednja)  | 77,96  | 73,96  |
| Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>                              | -1,16  | 5,08   |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% CI)                      | -6,23*<br>(-8,84; -3,63)   |  |
| Ispitanici sa smanjenjem srednje dnevne doze inzulina od najmanje 10% (%) | 19,7**   | 11,0   |

<sup>a</sup>LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije ili na dan prvog povećanja doze inzulina, ako je potrebno) (*Last observation carried forward*)

<sup>b</sup>Svi randomizirani bolesnici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

<sup>c</sup>Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost i prisutnost peroralnih lijekova za snižavanje razine glukoze

\*p--vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

\*\*p--vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

<sup>1</sup>Povećanje doze inzulina (uključujući kratkodjelujuću, srednjedugodjelujuću i bazalni inzulin) bilo je dopušteno samo ako su ispitanici zadovoljili unaprijed utvrđene kriterije za FPG (glukoza u plazmi natašte).

<sup>2</sup>Pedeset posto ispitanika je na početku liječenja primalo inzulin; 50% ih je uz inzulin je primalo 1 ili 2 oralna lijeka za snižavanje razine glukoze: u potonjoj je skupini 80% ispitanika primalo samo metformin, 12% metformin i sulfonilureju, a ostali su primali druge oralne lijekove za snižavanje razine glukoze.

#### *Glukoza u plazmi natašte*

Liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg u monoterapiji ili kao dodatak u kombiniranom liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom dovelo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) u usporedbi s placebom (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Ovaj je učinak primijećen u prvom tjednu liječenja, a održao se u ispitivanjima produženima do 104. tjedna.

#### *Vrijednosti glukoze postprandijalno*

Liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg kao dodatak glimepiridu dovelo je do statistički značajnog smanjenja razine glukoze 2 sata nakon obroka u 24 tjedna koje se je održalo do tjedna 48.

Liječenje dapagliflozinom 10 mg kao dodatkom sitagliptinu (sa ili bez metformina) dovelo je do smanjenja razine glukoze 2 sata nakon obroka u 24 tjedna koje se je održalo do tjedna 48.

### *Tjelesna težina*

Dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom doveo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine u 24 tjedna ( $p < 0.0001$ , Tablice 4 i 5). Ovi učinci su održani u dugoročnim ispitivanjima. U 48. tjednu, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u usporedbi s placebom je bila -2,22 kg. U 102. tjednu, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u usporedbi s placebom je bila -2,14 kg, dok je razlika za dapagliflozin kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom bila -2,88 kg.

Kao dodatak terapiji metforminu u ispitivanju neinferiornosti kontroliranom aktivnim lijekom, dapagliflozin je u usporedbi s glipizidom doveo do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine od -4,65 kg u 52. tjednu ( $p < 0.0001$ , Tablica 3) koja je održana u 104. i 208. tjednu (-5,06 kg odnosno -4,38 kg).

U 24-tjednom ispitivanju sa 182 ispitanika sa šećernom bolešću čiji je tjelesni sastav ocijenjen uz pomoć dvoenergetske rendgenske apsorpcionometrije (DXA) pokazalo se da kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i metformina u usporedbi s placebom i metforminom dolazi do smanjenja tjelesne težine i mase masnog tkiva izmjenjenog primjenom DXA, a ne do smanjenja mase nemasnog tkiva i gubitka tekućine. U podispitivanju u kojem je primijenjeno oslikavanje magnetskom rezonancom liječenje lijekom Edistride i metforminom dovelo je do smanjenja brojčane vrijednosti visceralnog masnog tkiva u usporedbi s liječenjem placebom i metforminom.

### *Krvni tlak*

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontroliranih ispitivanja, u 24. tjednu se kao posljedica primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg sistolički krvni tlak u odnosu na početnu vrijednost promijenio za -3,7 mmHg, a dijastolički za -1,8 mmHg, dok je kod primjene placeba ta promjena iznosila -0,5 mmHg za sistolički i -0,5 mmHg za dijastolički krvni tlak. Slična smanjenja primijećena su do 104. tjedna.

U dva 12-tjedna, placebom kontrolirana ispitivanja ukupno su 1062 bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom (unatoč postojećoj stabilnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora u jednom ispitivanju, odnosno ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugom ispitivanju) liječena dapagliflozinom u dozi od 10 mg ili placebom. U 12. tjednu u oba ispitivanja, dapagliflozin u dozi od 10 mg plus uobičajena antidijabetička terapija doveli su do poboljšanja vrijednosti HbA1c za prosječno 3,1 te snizili za placebo korigiran sistolički krvni tlak za prosječno 4,3 mmHg.

### *Kardiovaskularna sigurnost*

Provedena je metaanaliza kardiovaskularnih događaja u kliničkom programu. U kliničkom je programu na početku liječenja 34,4% ispitanika imalo neku kardiovaskularnu bolest (osim hipertenzije) u anamnezi, a njih 67,9% je imalo hipertenziju. Kardiovaskularne epizode ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo. Primarna mjera ishoda bila je vrijeme do prve pojave jednog od sljedećih ishoda: smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, moždanog udara, infarkta miokarda ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Udio epizoda koje su činile primarnu mjeru ishoda iznosio je 1,62% na bolesnik-godinu u ispitanika liječenih dapagliflozinom i 2,06% na bolesnik-godinu u ispitanika liječenih usporednim lijekom. Omjer hazarda kod usporedbe dapagliflozina i usporednog lijeka bio je 0,79 (95% intervala pouzdanosti [CI]: 0,58; 1,07), što ukazuje na činjenicu da se u toj analizi Edistride ne povezuje s povećanjem kardiovaskularnog rizika u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kod smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda i moždanog udara primijećen je omjer hazarda od 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

### *Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije*

*Umjereno oštećenje bubrežne funkcije (eGFR  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Djelotvornost dapagliflozina također je zasebno ocijenjena u posebnom ispitivanju bolesnika sa šećernom bolešću i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (252 ispitanika sa srednjom vrijednošću

eGFR od 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost HbA1c u 24. tjednu iznosila je -0,44% za dapagliflozin u dozi od 10 mg i -0,33% za placebo.

#### Bolesnici s početnom HbA1c $\geq$ 9%

U unaprijed specificiranoj analizi ispitanika s početnom HbA1c  $\geq$  9% liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg dovelo je do statistički značajnog sniženja HbA1c u 24. tjednu kad je lijek primijenjen u monoterapiji (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost: -2,04% za dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,19% za placebo) i kao dodatak liječenju metforminom (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost: -1,32% za dapagliflozin i -0,53% za placebo).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dapagliflozina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbira. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi ( $C_{\max}$ ) obično se dosežu u roku od 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijska srednja vrijednost  $C_{\max}$  dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosila je 158 ng/ml, a vrijednost  $AUC_{\tau}$  628 ng/ml. Apsolutna oralna bioraspodivnost dapagliflozina nakon primjene doze od 10 mg iznosi 78%. Primjena lijeka uz punomasan obrok smanjila je vrijednost  $C_{\max}$  dapagliflozina do 50% i produljila  $T_{\max}$  za približno 1 sat, ali nije utjecala na AUC u usporedbi s vrijednošću natašte. Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. Stoga se Edistride može uzimati s hranom ili bez nje.

#### Distribucija

Otprilike 91% dapagliflozina se veže za proteine. Vežanje za proteine nije se izmijenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije). Prosječni volumen distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 118 litara.

#### Biotransformacija

Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid ni drugi metaboliti ne pridonose smanjenju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrezima, a metabolizmom posredstvom izoenzima CYP odvija se mali dio klirensa u ljudi.

#### Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg u zdravih ispitanika srednji poluvijek ( $t_{1/2}$ ) dapagliflozina u plazmi iznosio je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosio je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju mokraćom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u neizmijenjenom obliku. Nakon primjene [<sup>14</sup>C]-dapagliflozina u dozi od 50 mg utvrđeno je 96% lijeka, od čega 75% u mokraći i 21% u fecesu. U fecesu je otprilike 15% doze izlučeno u obliku osnovnog spoja.

#### Linearnost

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 do 500 mg, dok se farmakokinetika nije mijenjala s vremenom nakon ponovljenih dnevnih doza primjenjivanih tijekom najdulje 24 tjedna.

#### Posebne populacije bolesnika

##### Oštećenje bubrežne funkcije

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tijekom 7 dana) u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) srednja vrijednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%,

60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat.

#### Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) srednja vrijednost  $C_{max}$  dapagliflozina bila je do 12% viša, a AUC-a do 36% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Ove se razlike nisu smatrale klinički značajnima. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) srednja vrijednost  $C_{max}$  dapagliflozina bila je 40% viša, a AUC-a 67% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

#### Starije osobe ( $\geq 65$ godina)

Ne dolazi do klinički značajnog povećanja izloženosti temeljenog isključivo na dobi u ispitanika u dobi do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost zbog smanjene bubrežne funkcije zbog starije dobi. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o izloženosti bolesnika starijih od 70 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji nije ispitana.

#### Spol

Procijenjeno je da je srednja vrijednost  $AUC_{ss}$  dapagliflozina u žena oko 22% veća nego u muškaraca.

#### Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u sustavnoj izloženosti između ispitanika bijele, crne i azijske rase.

#### Tjelesna težina

Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga u bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a u bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i toksičnosti za plodnost. U dvogodišnjim istraživanjima kancerogenosti dapagliflozin ni u jednoj dozi nije inducirao tumore ni u miševa ni u štakora.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Izravna primjena dapagliflozina u mladih štakora koji su nedavno prestali sisati te neizravna izloženost u kasnom stadiju graviditeta (vremenska razdoblja koja odgovaraju drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega u ljudi) i tijekom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula u mladunčadi.

Kad je dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti u štakora primjenjivan izravno od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je razina doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula; izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je  $\geq 15$  puta veća od izloženosti kod maksimalne preporučene doze u ljudi. Ti se nalazi povezuju s porastom težine bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koje se povezuje s dozom, a primijećeno je kod svih doza. Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno u mladim životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od otprilike mjesec dana.

U zasebnom su istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakorice primale lijek od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, dok je mladunčad neizravno bila izložena lijeku *in utero* i tijekom laktacije. (Da bi se procijenila izloženost dapagliflozinu u mlijeku i u mladunčadi provedeno je satelitsko istraživanje.) Povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice primijećena je u odraslom potomstvu liječenih ženki, ali samo kod najviše ispitivane doze (povezana izloženost dapagliflozinu u majki bila je 1415 puta viša, a u mladunčadi 137 puta viša od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza  $\geq 15$  mg/kg/dan (što je povezano s izloženošću u mladunčadi  $\geq 29$  puta većom od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najviše ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) s obzirom na razvojnu toksičnost, kod najniže ispitivane doze, povezana je sa sustavnom izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze.

U dodatnim istraživanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića dapagliflozin je primijenjen u intervalima koji odgovaraju glavnim razdobljima organogeneze svake vrste. U kunića ni kod jedne ispitivane doze nisu primijećeni toksičnost za majku ni razvojna toksičnost; najviša ispitivana doza povezana je sa sustavnom izloženošću otprilike 1191 puta većom od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi. U štakora dapagliflozin nije bio embrioletalan ni teratogen pri izloženosti do 1441 puta većoj od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460i)

laktoza, bezvodna

krospovidon (E1202)

silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E470b)

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/Al blister

Veličine pakiranja od 14, 28 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarskim blisterima.

Veličine pakiranja od 30x1 i 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Edistride 5 mg filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/001 14 filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/002 28 filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/003 98 filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/004 30 x 1 (jedinična doza) filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/005 90 x 1 (jedinična doza) filmom obložene tablete

### Edistride 10 mg filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/006 14 filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/007 28 filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/008 98 filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (jedinična doza) filmom obložene tablete

EU/1/15/1052/010 90 x 1 (jedinična doza) filmom obložene tablete

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09. studeni 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Njemačka

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadalje, ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA (5 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Edistride 5 mg filmom obložene tablete  
dapagliflozin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 x 1 filmom obložena tableta  
90 x 1 filmom obložena tableta  
98 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1052/001 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1052/002 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1052/003 98 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (jedinična doza) filmom obložena tableta  
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (jedinična doza) filmom obložena tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Edistride 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (10 mg)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Edistride 10 mg filmom obložene tablete  
dapagliflozin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 x 1 filmom obložena tableta  
90 x 1 filmom obložena tableta  
98 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1052/006 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1052/007 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1052/008 98 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (jedinična doza) filmom obložena tableta  
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (jedinična doza) filmom obložena tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Edistride 10 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTERI DJELJIVI NA JEDINIČNE DOZE 5 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Edistride 5 mg tablete  
dapagliflozin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTERI DJELJIVI NA JEDINIČNE DOZE 10 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Edistride 10 mg tablete  
dapagliflozin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**NEPERFORIRANI KALENDARSKI BLISTERI 5 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Edistride 5 mg tablete  
dapagliflozin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**NEPERFORIRANI KALENDARSKI BLISTERI 10 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Edistride 10 mg tablete  
dapagliflozin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Edistride 5 mg filmom obložene tablete Edistride 10 mg filmom obložene tablete dapagliflozin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Edistride i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Edistride
3. Kako uzimati lijek Edistride
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Edistride
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Edistride i za što se koristi**

Edistride sadrži djelatnu tvar dapagliflozin. Pripada skupini lijekova koji se zovu "oralni antidijetici".

- To su lijekovi za liječenje šećerne bolesti koji se uzimaju kroz usta.
- Djeluju tako da snižavaju količinu šećera (glukoze) u krvi.

Edistride se primjenjuje za liječenje jedne vrste šećerne bolesti koja se naziva "šećerna bolest tipa 2" u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina). "Šećerna bolest tipa 2" je vrsta šećerne bolesti koja se obično javlja u starijoj dobi. Ako imate šećernu bolest tipa 2, gušterača Vam ne proizvodi dovoljno inzulina ili Vaše tijelo ne može pravilno iskoristiti proizvedeni inzulin. To dovodi do visoke razine šećera u krvi. Edistride djeluje tako da uklanja višak šećera iz tijela kroz mokraću.

- Edistride se primjenjuje ako se šećerna bolest ne može kontrolirati drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, dijetom i tjelektivnom.
- Liječnik može zatražiti od Vas da uzimate samo lijek Edistride ako ne podnosite metformin, ili da ga uzimate s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. To može biti neki drugi lijek koji se uzima kroz usta i/ili inzulin koji se primjenjuje injekcijom.

Važno je da nastavite slijediti savjete o dijeti i tjelektivnosti koje Vam je dao Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Edistride

### Nemojte uzimati lijek Edistride:

- ako ste alergični na dapagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Edistride i tijekom liječenja:

- ako imate "šećernu bolest tipa 1" - vrstu šećerne bolesti koja se obično javlja u mladosti i kod koje Vaše tijelo uopće ne proizvodi inzulin.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate tegoba s bubrežima - u tom slučaju Vaš liječnik može zatražiti da uzimate drugi lijek.
- ako imate tegoba s jetrom - u tom slučaju liječnik može započeti liječenje nižom dozom.
- ako ste ranije imali teške srčane tegobe ili ste pretrpjeli moždani udar.
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzive) i ranije ste patili od niskog krvnog tlaka (hipotenzije). Više informacija možete pronaći niže u dijelu **Drugi lijekovi i Edistride**.
- ako imate vrlo visoke razine glukoze u krvi koje mogu dovesti do dehidracije (prekomjernog gubitka tekućine iz tijela). Mogući znakovi dehidracije navedeni su na početku dijela 4. "Moguće nuspojave". Obavijestite svoga liječnika prije uzimanja lijeka Edistride ako imate neki od navedenih znakova.
- ako osjećate mučninu, povraćate ili imate vrućicu ili ako ne možete jesti ni piti. Ta stanja mogu dovesti do dehidracije. Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati lijek Edistride dok se ne oporavite kako biste spriječili dehidraciju.
- ako često imate infekcije mokraćnih puteva.
- ako imate 75 ili više godina, ne smijete početi uzimati lijek Edistride.
- ako uzimate neki drugi lijek za šećernu bolest koji sadrži "pioglitazon", ne smijete početi uzimati lijek Edistride.
- ako Vam je povećan broj crvenih krvnih stanica u krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga.

Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje vam daje Vaš zdravstveni radnik.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Edistride.

### Funkcija bubrega

Prije početka liječenja i tijekom uzimanja lijeka treba provjeriti funkciju bubrega.

### Glukoza u mokraći

Zbog načina na koji Edistride djeluje, nalazi pretraga na šećer u mokraći bit će pozitivni dok uzimate ovaj lijek.

### Djeca i adolescenti

Edistride se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina jer u tih bolesnika lijek nije ispitan.

### **Drugi lijekovi i Edistride**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate lijek koji pomaže izlučiti vodu iz tijela (diuretik). Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati lijek Edistride. Mogući znakovi prekomjernog gubitka tekućine iz tijela navedeni su na početku dijela 4. "Moguće nuspojave".
- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u krvi, poput inzulina ili "sulfonilureje". Liječnik će možda htjeti smanjiti dozu tih drugih lijekova kako bi spriječio nisku razinu šećera u krvi (hipoglikemiju).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Trebate prestati uzimati ovaj lijek ako zatrudnite jer se njegova primjena ne preporučuje u drugom i trećem tromjesečju trudnoće.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu regulacije razine šećera u krvi tijekom trudnoće.

Prije nego što uzmete ovaj lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite dojiti ili već dojite. Nemojte uzimati lijek Edistride ako dojite. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Edistride ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uzimanje ovoga lijeka s drugim lijekovima koji se zovu sulfonilureje ili s inzulinom može izazvati preniske razine šećera u krvi (hipoglikemiju), što može dovesti do pojave simptoma poput drhtanja, znojenja i promjena vida te utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nemojte upravljati vozilima ni rukovati alatima ili strojevima ako osjećate omaglicu nakon uzimanja lijeka Edistride.

### **Edistride sadrži laktozu**

Edistride sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati lijek Edistride**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

### **Koliko lijeka uzeti**

- Preporučena doza je jedna tableta od 10 mg svaki dan.
- Ako imate tegoba s jetrom, liječnik može započeti liječenje dozom od 5 mg.
- Liječnik će propisati jačinu koja je primjerena za Vas.

### **Uzimanje lijeka**

- Tabletu progutajte cijelu, s pola čaše vode.
- Tabletu možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Tabletu možete uzeti u bilo koje doba dana. Ipak, pokušajte je uzimati svakoga dana u isto vrijeme. Tako ćete se lakše sjetiti da je trebalo uzeti.

Liječnik može propisati lijek Edistride s drugim lijekovima za snižavanje razine šećera u krvi. To mogu biti lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili inzulin, koji se primjenjuje injekcijom. Nemojte zaboraviti uzeti te druge lijekove kako Vam je preporučio Vaš liječnik. Tako ćete ostvariti najbolje rezultate za svoje zdravlje.

### **Dijeta i tjelovježba**

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom, morate se i dalje pridržavati propisanoga režima prehrane i tjelovježbe, čak i dok uzimate ovaj lijek. Važno je, stoga, pridržavati se savjeta o dijeti i tjelovježbi koje Vam je dao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Naročito je važno da se, ako ste na dijeti za održavanje tjelesne težine namijenjene bolesnicima sa šećernom bolešću, nastavite pridržavati te dijete dok uzimate lijek Edistride.

### **Ako uzmete više lijeka Edistride nego što ste trebali**

Ako uzmete više Edistride tableta nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakovanje lijeka.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Edistride**

Što trebate učiniti ako zaboravite uzeti tabletu ovisi o tome koliko je vremena preostalo do sljedeće doze.

- Ako je do sljedeće doze preostalo 12 sati ili više, uzmite dozu lijeka Edistride čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Edistride kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati lijek Edistride**

Nemojte prestati uzimati lijek Edistride ako najprije niste o tome razgovarali s liječnikom. Razina šećera u krvi može porasti ako ne uzimate ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4.      Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Prestanite uzimati lijek Edistride i što prije se javite liječniku ako se pojavi bilo koja od navedenih ozbiljnih nuspojava:**

- prekomjerni gubitak tekućine iz tijela (dehidracija), što je manje česta nuspojava.

Ovo su znakovi dehidracije:

- vrlo suha ili ljepljiva usta, jak osjećaj žeđi
- izrazita pospanost ili umor
- smanjeno mokrenje ili potpuni prestanak mokrenja
- ubrzani otkucaji srca.

- infekcija mokraćnih puteva, što je česta nuspojava.

Ovo su znakovi teške infekcije mokraćnih puteva:

- vrućica i/ili zimica
- osjećaj žarenja kod mokrenja
- bol u leđima ili slabinama.

Iako se krv u mokraći javlja manje često, ako je primijetite, odmah obavijestite liječnika.

### **Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:**

- dijabetička ketoacidoza, rijetko zabilježena (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također vidjeti dio 2 Upozorenja i mjere opreza):
- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
  - nagli gubitak tjelesne težine
  - mučnina ili povraćanje

- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Edistride.

### **Što prije obavijestite liječnika ako se pojavi bilo koja od navedenih nuspojava:**

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija) - kod uzimanja ovoga lijeka sa sulfonilurejom ili inzulinom

Ovo su znakovi niske razine šećera u krvi:

- drhtanje, znojenje, snažan osjećaj tjeskobe, ubrzani otkucaji srca
- osjećaj gladi, glavobolja, promjene vida
- promjene raspoloženja ili osjećaj smetenosti.

Liječnik će Vam reći kako ćete liječiti niske razine šećera u krvi i što učiniti ako se pojavi neki od gore navedenih znakova.

### **Ostale nuspojave kod uzimanje lijeka Edistride:**

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- genitalna infekcija (kandidijaza) na penisu ili u vagini (znakovi mogu uključivati iritaciju, svrbež, neuobičajeni iscjedak ili neugodan miris)
- bol u leđima
- prekomjerno mokrenje ili pojačana potreba za mokrenjem
- promjene razine kolesterola ili masti u krvi (vidljivo iz nalaza pretraga)
- promjene broja crvenih krvnih stanica u krvi (vidljivo iz nalaza pretraga).
- omaglica

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- žeđ
- zatvor
- buđenje noću radi mokrenja
- suha usta
- smanjenje tjelesne težine
- promjene u rezultatima laboratorijskih pretraga krvi (na primjer razine kreatinina ili ureje)
- smanjenje bubrežne funkcije

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.



## 5. Kako čuvati lijek Edistride

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru iza „EXP“ i kutiji iza “Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Edistride sadrži

- Djelatna tvar je dapagliflozin.  
Jedna Edistride 5 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.  
Jedna Edistride 10 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.
- Drugi sastojci su:
  - jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460i), bezvodna laktoza (vidjeti dio 2. “Edistride sadrži laktozu“), krosповidon (E1202), silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
  - film ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), žuti željezov oksid (E172).

### Kako Edistride izgleda i sadržaj pakiranja

- Edistride 5 mg filmom obložene tablete su žute i okrugle tablete promjera 0,7 cm. Na jednoj strani imaju oznaku “5”, a na drugoj “1427”.
- Edistride 10 mg filmom obložene tablete su žute tablete u obliku romba s dijagonalama od približno 1,1 x 0,8 cm. Na jednoj strani imaju oznaku “10”, a na drugoj “1428”.

Edistride 5 mg tablete i Edistride 10 mg tablete dostupne su u aluminijskim blisterima u pakiranjima od 14, 28 ili 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarskim blisterima te pakiranjima od 30x1 ili 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### Proizvođač

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Njemačka

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Bristol-Myers Squibb Company

Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**Znanstveni zaključci**

## **Znanstveni zaključci**

Inhibitori natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2) primjenjuju se uz dijetu i tjelovježbu u bolesnika s dijabetesom tipa 2, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa.

U ožujku 2016. nositelj odobrenja za stavljanje kanagliflozina u promet obavijestio je Europsku agenciju za lijekove o gotovo dvostrukom povećanju amputacija donjih udova u ispitanika liječenih kanagliflozinom u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo, što je ustanovljeno u kliničkom ispitivanju kanagliflozina s obzirom na rizik od kardiovaskularnih događaja CANVAS, koje je trenutačno u tijeku i koje sponzorira nositelj odobrenja. Osim toga, analizom u okviru trenutačnog kliničkog ispitivanja utjecaja kanagliflozina na bubrežne funkcije CANVAS-R, u koje je uključena populacija koja je slična populaciji uključenoj u ispitivanje CANVAS, uočena je razlika u rezultatima u odnosu na broj slučajeva amputacija.

Uz informacije koje je primila Europska agencija za lijekove (EMA), Neovisno povjerenstvo za praćenje podataka za klinička ispitivanja CANVAS i CANVAS-R, koje ima pristup svim podacima o kardiovaskularnim ishodima u otvorenim ispitivanjima i sigurnosnim pojedinostima, preporučilo je nastavak provođenja ispitivanja, poduzimanje koraka kako bi se taj potencijalni rizik sveo na najmanju moguću mjeru te obavješavanje sudionika o tom riziku na odgovarajući način.

Europska komisija pokrenula je 15. travnja 2016. postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je zatražila od Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) da procijeni utjecaj na omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju kanagliflozin, da procijeni je li riječ o problemu na razini razreda te da donese preporuku do 31. ožujka 2017. o tome hoće li predmetna odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dalje ostati na snazi ili će ih trebati izmijeniti, obustaviti ili opozvati te je li potrebno uvesti privremene mjere kako bi se zajamčila sigurna i učinkovita uporaba tih lijekova.

Dana 2. svibnja 2016. poslano je pismo zdravstvenim radnicima kako bi ih se obavijestilo o tome da je tijekom kliničkog ispitivanja kanagliflozina zamijećena dvostruko veća incidencija amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju). Osim toga, naglašena je potreba savjetovanja bolesnika o važnosti redovite preventivne njege stopala. U pismu se od zdravstvenih radnika također tražilo da razmotre mogućnost prekida primjene tog lijeka u bolesnika sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom.

Nadalje, PRAC je također smatrao da se ne može isključiti učinak razreda s obzirom na to da svi SGLT2 inhibitori imaju isti mehanizam djelovanja, da nije poznat mogući mehanizam koji uzrokuje povećan rizik od amputacija i da se trenutačno ne može utvrditi glavni uzrok tom riziku koji je svojstven samo lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin. Stoga je Europska komisija 6. srpnja 2016. uputila zahtjev da se postojeći postupak proširi kako bi se njime obuhvatili svi odobreni lijekovi u razredu SGLT2 inhibitora.

## **Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a**

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je smatrao da se rastućim brojem amputacija u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuje povećan rizik od amputacija pri uporabi kanagliflozina. Mala je vjerojatnost da je razlika u riziku od amputacija u bolesnik koji primjenjuju kanagliflozin u usporedbi s bolesnicima koji primjenjuju placebo slučajna. PRAC je također zaključio da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u

jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka.

PRAC je također smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu. Svi lijekovi u tom razredu imaju isti način djelovanja i nije utvrđen temeljni mehanizam koji je svojstven samo kanagliflozinu. Još nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi bilo moguće utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku.

PRAC je napomenuo da je povećani rizik od amputacija dosad ustanovljen samo u bolesnika koji primjenjuju kanagliflozin, ali da je trenutačno u tijeku veliko ispitivanje o utjecaju dapagliflozina na kardiovaskularne ishode (DECLARE) te da slučajevi amputacija nisu sustavno praćeni u okviru zaključenog velikog ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode primjenom empagliflozina (EMPA-REG). Stoga trenutačno nije moguće utvrditi može li se povećani rizik od amputacija pripisati učinku razreda.

Stoga, uzevši u obzir sve dostavljene podatke i imajući u vidu ono što je navedeno u prethodnu tekstu, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika prethodno navedenih lijekova i dalje povoljan, ali je također smatrao da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za sve odobrene SGLT2 inhibitore na način da se dodaju informacije o riziku od amputacija donjih udova te da je nužno da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti. Predviđa se da će ispitivanja CANVAS i CANVAS-R te ispitivanja CREDENCE i DECLARE biti dovršena 2017., odnosno 2020. godine. Konačnom analizom tih ispitivanja, nakon njihova otkrivanja, pružit će se daljnje informacije o omjeru koristi i rizika SGLT2 inhibitora, osobito rizika od amputacija donjih udova.

## **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijekove navedene u Prilogu A;
- PRAC je pregledao sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja u vezi s rizikom amputacija donjih udova u bolesnika s dijabetesom melitus tipa 2 i koji su liječeni inhibitorima natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2).
- PRAC je smatrao da dostupni podaci o amputacijama u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuju da liječenje kanagliflozinom može prouzročiti povećan rizik od amputacija donjih udova, ponajprije nožnih prstiju;
- PRAC je također smatrao da i dalje nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi se moglo utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku;
- PRAC je smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu;
- PRAC je napomenuo da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka o tim slučajevima;
- PRAC je stoga smatrao da se spomenuti rizik može pripisati mogućem učinku razreda;
- s obzirom na to da osim općih čimbenika rizika od amputacija nisu utvrđeni nikakvi posebni čimbenici rizika koji mogu pridonijeti slučajevima amputacija, PRAC je preporučio da se

bolesnike savjetuje o redovitoj preventivnoj njezi stopala te pravilnoj hidrataciji organizma kao dio općeg savjeta za prevenciju amputacija;

- PRAC je stoga smatrao da bi se rizik od amputacija donjih udova trebalo navesti u informacijama o lijeku za sve lijekove navedene u Prilogu A, zajedno s upozorenjem zdravstvenim radnicima i bolesnicima o važnosti redovite preventivne njege stopala. Upozorenje za kanagliflozin također sadržava informacije o tome da bi se trebala razmotriti mogućnost prestanka davanja tog lijeka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom. Što se tiče kanagliflozina, u informacijama o lijeku također se navodi da je moguća nuspojava lijeka mogućnost amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju);
- PRAC je također smatrao da bi dodatne informacije o slučajevima amputacija trebalo prikupiti s pomoću odgovarajućih obrazaca prikaza slučaja ispitanika (CRF-ova) za klinička ispitivanja i popratnih upitnika za lijekove koji su već stavljeni na tržište, uporabom popisa općih pojmova iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) kojima se daje prednost za simptome koji prethode amputaciji te odgovarajućim metaanalizama velikih ispitivanja, uključujući ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode. Sve planove upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati njihovom izmjenom koja se mora dostaviti najkasnije jedan mjesec nakon donošenja odluke Europske komisije.

Slijedom navedenoga, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju SGLT2 inhibitore i koji su navedeni u Prilogu A i dalje povoljan, pod uvjetom da se usuglašene izmjene unesu u informacije o lijeku i da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti.

PRAC je stoga preporučio izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedene lijekove iz Priloga A, a relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za predmetne lijekove navedeni su u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

### **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

#### ***Opći zaključak***

CHMP slijedom toga zaključuje da je omjer koristi i rizika lijekova Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.