

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete
Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 5 mg tableta vsebuje 25 mg brezvodne laktoze.

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 10 mg tableta vsebuje 50 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta).

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne, okrogle, filmsko obložene tablete s premerom 0,7 cm in z vtisnjeno oznako "5" na eni strani ter "1427" na drugi strani.

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne, rombaste, filmsko obložene tablete s približnimi diagonalami 1,1 x 0,8 cm in z vtisnjeno oznako "10" na eni strani ter "1428" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Edistride je indicirano pri odraslih, starih 18 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 za izboljšanje urejenosti glikemije kot:

Monoterapija

Kadar zgoj dieta in telesna dejavnost ne zagotavljata ustrezne urejenosti glikemije pri bolnikih, pri katerih uporaba metformina ni primerna zaradi intolerance.

Dodatek h kombiniranemu zdravljenju

V kombinaciji z drugimi zdravili za zmanjševanje vrednosti glukoze krvi, vključno z insulinom, kadar slednja, skupaj z dieto in telesno dejavnostjo, ne dosežejo ustrezne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke o različnih kombinacijah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Monoterapija in dodatek h kombiniranemu zdravljenju

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan, in sicer v monoterapiji in kot dodatek h kombiniranemu zdravljenju z drugimi zdravili za zmanjševanje vrednosti glukoze v krvi, vključno z insulinom. Kadar se dapagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali z zdravili, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije treba razmisliti o manjšem odmerku insulina oziroma zdravila, ki spodbuja izločanje insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je učinkovitost verjetno odsotna. Zdravila Edistride ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolnikih s kreatininskim očistkom [CrCl] < 60 ml/min ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z blago okvaro ledvic ni potrebna.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljiva uporaba začetnega odmerka 5 mg. Če bolnik odmerek dobro prenaša, se lahko ta poveča na 10 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši (≥ 65 let)

V splošnem ni priporočil glede prilagoditve odmerjanja, ki temelji na starosti. Treba je upoštevati delovanje ledvic in tveganje za pomanjkanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi malo izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih 75 let in več, uvedba zdravljenja z dapagliflozinom v tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dapagliflozina pri otrocih, starih 0 do < 18 let še nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Edistride se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Edistride se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je učinkovitost verjetno odsotna (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (bolniki s kreatininskim očistkom [CrCl] < 60 ml/min ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²), je v primerjavi s placebom, večji delež oseb, zdravljenih z dapagliflozinom, imel neželene učinke povečanja kreatinina, fosforja, parathormona (PTH) in hipotenzijo. Zdravila Edistride ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z

zmerno do hudo okvaro ledvic (bolnikih s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ali $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zdravilo Edistride ni bilo raziskano pri hudi okvari ledvic ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ali $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali pri končni odpovedi ledvic (ESRD – *end-stage renal disease*).

Priporočljivo je redno spremljanje delovanja ledvic kot sledi:

- Pred začetkom zdravljenja z dapagliflozinom in nato vsaj enkrat letno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Pred začetkom sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic in periodično potem.
- V primeru poslabšanega delovanja ledvic, ki se približuje zmerni okvari, vsaj 2 do 4-krat na leto. Če se delovanje ledvic poslabša, tako da je $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ali $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Izkušenj iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za pomanjkanje volumna, hipotenzijo in/ali elektrolitsko neravnovesje

Dapagliflozin, zaradi mehanizma delovanja, poveča diurezo, ki je povezana z majhnim znižanjem krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1), ki je lahko bolj izraženo pri bolnikih z zelo velikimi koncentracijami glukoze v krvi.

Uporaba dapagliflozina ni priporočljiva pri bolnikih, ki prejemajo diuretike zanke (glejte poglavje 4.5) ali imajo pomanjkanje volumna, npr. zaradi akutne bolezni (kot je bolezen prebavil).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročeni padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih, ki prejemajo dapagliflozin, v primeru sočasno prisotnih stanj, ki lahko povzročijo pomanjkanje volumna, je priporočljivo skrbno spremljanje statusa volumna (npr. fizični pregled, meritve srčnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Če se pri bolniku pojavi pomanjkanje volumna, je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje z dapagliflozinom dokler pomanjkanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so bili pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2 (vključno z dapagliflozinom), opisani redki primeri diabetične ketoacidoze (DKA), med njimi tudi smrtno nevarni. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna in koncentracija glukoze v krvi je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ali je verjetnost za DKA med uporabo večjih odmerkov dapagliflozina večja, ni znano.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

V primeru suma na DKA ali potrjene DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prekiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. V obeh primerih je mogoče dapagliflozin znova uvesti, ko se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki s potencialno večjim tveganjem za DKA so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizko vrednostjo C-peptida ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki z anamnezo pankreatitisa), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Pri takšnih bolnikih je treba zaviralce SGLT2 uporabljati previdno.

Bolnikom, ki se jim je kdaj med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost dapagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista ugotovljeni in dapagliflozina se ne sme uporabljati za zdravljenje takšnih bolnikov. Maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je DKA pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 z zaviralci SGLT2 pogosta.

Okužbe sečil

V kumulativni analizi so okužbe sečil v obdobju do 24 tednov pogosteje zabeležili med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba (glejte poglavje 4.8). Pielonefritis se je pojavljal občasno in s podobno pogostostjo kot pri primerjavi. Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe dapagliflozina.

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost prisotnosti poslabšanega delovanja ledvic in/ali, zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) in antagonist angiotenzina II tipa I (ARB – *angiotensin II type 1 receptor blockers*). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za ostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Pri preiskovancih, starih ≥ 65 let, je bil delež preiskovancev, zdravljenih z dapagliflozinom, pri katerih so se pojavili z okvaro ali odpovedjo ledvic povezani neželeni učinki, večji v primerjavi s placebom. Najpogosteje poročani neželeni učinek, povezan z delovanjem ledvic, je bil povečanje kreatinina v serumu, ki je bil v večini primerov prehodni in reverzibilni (glejte poglavje 4.8).

Pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za pomanjkanje volumna in večja verjetnost, da se zdravijo z diuretiki. Pri preiskovancih, starih ≥ 65 let, je bil delež preiskovancev, zdravljenih z dapagliflozinom, pri katerih so se pojavili neželeni učinki povezani s pomanjkanjem volumna, večji (glejte poglavje 4.8).

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih 75 let ali več, je malo. Uvedba zdravljenja z dapagliflozinom v tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Srčno popuščanje

Izkušenj v razredih I in II po NYHA je malo, izkušenj iz kliničnih študij z dapagliflozinom v razredih III in IV po NYHA pa ni.

Uporaba pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom

Medtem ko vzročna povezanost med dapagliflozinom in rakom sečnega mehurja ni verjetna (glejte poglavja 4.8 in 5.3), pa kot previdnosti ukrep, uporaba dapagliflozina pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s pioglitazonom, ni priporočljiva. Epidemiološki podatki za pioglitazon, ki so na voljo, namigujejo na majhno povečanje tveganja za raka sečnega mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s pioglitazonom.

Povečanje hematokrita

Povečanje hematokrita je bilo opaženo pri zdravljenju z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.8); zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki že imajo povečan hematokrit.

Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

Kombinacije, ki niso bile raziskane

Dapagliflozin ni bil raziskan v kombinaciji z analogi glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide 1*).

Laboratorijske preiskave urina

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Edistride, bodo zaradi njegovega mehanizma delovanja, pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu.

Laktoza

Tablete vsebujejo brezvodno laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Diuretiki

Dapagliflozin lahko prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za pojav dehidracije ter hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo pri uporabi v kombinaciji z dapagliflozinom morda potreben manjši odmerek insulina ali zdravila, ki spodbuja izločanje insulina, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo preko UDP-glukuronoziltransferaze 1A9 (UGT1A9).

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni niti zaviral citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin

Izvedene študije medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, ne kažejo, da bi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin spremenili farmakokinetiko dapagliflozina.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil), so zabeležili 22-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva.

Vpliv dapagliflozina na druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19-odstotno povečanje AUC simvastatina in 31-odstotno povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

Druga medsebojna delovanja

Vplivi kajenja, prehrane, pripravkov rastlinskega izvora in alkohola na farmakokinetiko dapagliflozina niso bili raziskani.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo z določanjem ravni 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) v plazmi ni priporočeno, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo spremljati urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih je treba za spremljanje urejenosti glikemije uporabljati druge metode.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi dapagliflozina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na podganah so pokazale toksične učinke na razvijajoča se ledvica v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato dapagliflozina ni priporočljivo uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Ko je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se dapagliflozin in/ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina/presnovkov v mleko kakor tudi farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Dapagliflozina se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliv dapagliflozina na plodnost pri človeku ni bil raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin ni pokazal učinkov na plodnost pri nobenem od preskušanih odmerkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Edistride nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se dapagliflozin uporablja skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V vnaprej specificirani kumulativni analizi 13, s placebom kontroliranih študij, je 2360 preiskovancev bilo zdravljenih z 10 mg dapagliflozina in 2295 je prejelo placebo.

Najpogosteje so poročali o neželenem učinku hipoglikemiji, ki je bila odvisna od vrste zdravljenja, uporabljenega v vsaki študiji. Pogostost blage hipoglikemije je bila med skupinami podobna, vključno s placebom, z izjemo študij zdravljenja z dodatkom sulfonilsečnin (SU) in dodatkom insulina. Pri kombiniranih zdravljenjih s sulfonilsečnino in dodatkom insulina je bila stopnja hipoglikemije večja (glejte *Hipoglikemija* spodaj).

Pregledni seznam neželenih učinkov

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bila ugotovljena povezanost z odmerkom. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostosti in organskem sistemu (SOC - *system organ class*). Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki v s placebom kontroliranih študijah^a

Organski sistem	Zelo pogosti [*]	Pogosti [*]	Občasni ^{**}	Redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil ^{*,b,c} okužba sečil ^{*,b,d}	glivična okužba ^{**}	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (pri sočasni uporabi s SU ali z insulinom) ^b		pomanjkanje volumna ^{b,e} žeja ^{**}	diabetična ketocidoza ⁱ
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica		
<i>Bolezni prebavil</i>			zaprtost ^{**} suha usta ^{**}	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečine v hrbtu [*]		
<i>Bolezni sečil</i>		disurija poliurija ^{*,f}	nikturija ^{**} okvara ledvic ^{**b}	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			vulvovaginalno srbenje ^{**} srbenje spolovil ^{**}	
<i>Preiskave</i>		povečan hematokrit ^g zmanjšan ledvični očistek kreatinina ^b dislipidemija ^h	povečanje kreatinina v krvi ^{**,b} povečanje sečnine v krvi ^{**} zmanjšanje telesne mase ^{**}	

^aPreglednica prikazuje 24-tedenske (kratkoročne) podatke, ne glede na glikemično reševanje.

^bZa dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje v nadaljevanju.

^cVulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključujejo, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, vaginalna okužba, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis kandida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.

^dOkužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, našete v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis

^cPomanjkanje volumna vključuje, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^fPoliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, zmanjšano izločanje urina.

^gPovprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejeli placebo.

^hPovprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom, je bil za: celokupni holesterol 2,5 % v primerjavi z 0,0 %; holesterol HDL 6,0 % v primerjavi z 2,7 %; holesterol LDL 2,9 % v primerjavi z -1,0 %; trigliceridi -2,7 % v primerjavi z -0,7 %.

ⁱGlejte poglavje 4.4.

* Opisano pri ≥ 2 % preiskovancev ter pri ≥ 1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

** Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri $\geq 0,2$ % preiskovancev ter pri $\geq 0,1$ % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

Pogostost pojavljanja hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v posamezni študiji.

V študijah dapagliflozina v monoterapiji, kot dodatek metforminu ali kot dodatek sitagliptinu (z ali brez metformina), je bila pogostost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami, vključno s placebom, do 102 tednov zdravljenja podobna (< 5 %). V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebom, primerljiva. V študijah dodatka k zdravljenju s sulfonilsečnino in dodatka k insulinu je bil delež hipoglikemij večji (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka h glimepiridu (24. in 48. teden) so o blagih hipoglikemijah pogosteje poročali v skupini, ki je prejela 10 mg dapagliflozina in glimepirid (6,0 % in 7,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo in glimepirid (2,1 % in 2,1 %).

V študiji dodatka k insulinu so hude hipoglikemije do 24. oziroma 104. tedna zabeležili pri 0,5 % oziroma 1,0 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 0,5 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina. Do 24. oziroma 104. tedna so blage hipoglikemije zabeležili pri 40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

V študiji dodatka metforminu in sulfonilsečnini v obdobju do 24 tednov niso zabeležili hudih hipoglikemij. Blage hipoglikemije so zabeležili pri 12,8 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina ter metformin in sulfonilsečnino, in pri 3,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo ter metformin in sulfonilsečnino.

Pomanjkanje volumna

O učinkih, povezanih s pomanjkanjem volumna (vključno s poročili o dehidraciji, hipovolemiji ali hipotenziji) so poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili uravnoteženi med 10 mg dapagliflozina in placebom (glejte poglavje 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil

O vulvovaginitisu, balanitisu in sorodnih okužbah spolovil so poročali pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah (8,4 % za dapagliflozin in 1,2 % za placebo) ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

Okužbe sečil

O okužbah sečil so pogosteje poročali v povezavi z 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

Zvišan kreatinin

Neželene učinke, povezane z zvišanjem kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). Ta skupina učinkov je bila opisana pri 3,2 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m²) je bila ta skupina učinkov opisana pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Te reakcije so bile pogostejše pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 30 in < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini kreatinin v serumu spremenil za $\leq 0,5$ mg/dl v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

Parathormon (PTH)

Poročali so o majhnih povečanjih vrednosti PTH v serumu, ki so bila izrazitejša pri preiskovancih z večjo izhodiščno koncentracijo PTH. Merjenja mineralne kostne gostote pri bolnikih z normalno ali blago okvaro ledvic v dvehletnem obdobju zdravljenja niso pokazala izgube kostne mase.

Malignomi

Med kliničnimi preskušnji je bil celotni delež oseb z malignimi ali nespecificiranimi tumorji med tistimi, ki so prejeli dapagliflozin (1,50 %) in tistimi, ki so prejeli placebo/primerjalno zdravilo (1,50 %) podoben in podatki na živalih niso pokazali signalov kancerogenosti ali mutagenosti (glejte poglavje 5.3). Pri obravnavi primerov pojava tumorjev v različnih organskih sistemih, je bilo relativno tveganje povezano z dapagliflozinom večje od 1 za nekatere tumorje (mehurja, prostate, dojke) in manjše od 1 za ostale (npr. krvi in limfatičnega sistema, jajčnikov, urinarnega trakta), kar ni vodilo v celokupno povečanje tveganja za pojav tumorja v povezavi z dapagliflozinom. Povečanje/zmanjšanje tveganja ni bilo statistično značilno v nobenem od organskih sistemov. Ob upoštevanju pomanjkanja ugotovitev glede tumorjev v pred-kliničnih študijah, kakor tudi kratke latence med prvo izpostavljenostjo in diagnozo tumorja, je vzročna povezanost malo verjetna. Ker je treba številčno neravnovesje tumorjev dojke, mehurja in prostate obravnavati previdno, bo slednje preučevano v študijah po pridobitvi dovoljenja za promet.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri osebah, starih ≥ 65 let, so o neželenih učinkih povezanih z okvaro ledvic ali odpovedjo, poročali pri 7,7 % oseb, ki so prejemale dapagliflozin in 3,8 % oseb, ki so prejemale placebo (glejte poglavje 4.4). Najpogosteje poročani neželeni učinek, povezan z delovanjem ledvic, je bil povečanje vrednosti kreatinina v serumu. Večina teh primerov je bila prehodnih in reverzibilnih. Pri osebah, starih ≥ 65 let, so o pomanjkanju volumna kot neželenemu učinku, najpogosteje poročali kot o hipotenziji in jo zabeležili pri 1,7 % oseb, ki so prejemale dapagliflozin in pri 0,8 % oseb, ki so prejemale placebo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (tj. 50-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka) pri zdravih preiskovancih niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), zaznavno glukozo v urinu, brez poročil o dehidraciji, hipotenziji ali neravnovesju elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Pojavnost hipoglikemij je bila podobna kot pri placebo. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (tj. 10-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka), 2 tedna, je bila pojavnost hipoglikemij rahlo večja kot s placebo in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih dogodkov, vključujoč dehidracijo ali hipotenzijo, so bili podobni kot pri placebo in klinično pomembnih, z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic, niso ugotovili.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni bilo raziskano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa. Drugi peroralni antidiabetiki brez insulina, oznaka ATC: A10BX09

Mehanizem delovanja

Dapagliflozin je zelo močan (K_i : 0,55 nM), selektivni in reverzibilni zaviralec natrij-glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2 – *sodium glucose co-transporter 2*).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah in brez zaznavne izraženosti v več kot 70 drugih tkivih, vključno z jetri, skeletno mišičnino, adipoznim tkivom, dojkami, sečnim mehurjem in možgani. SGLT2 je poglavitni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v krvni obtok. Kljub hiperglikemiji je pri sladkorni bolezni tipa 2 reabsorpcija filtrirane glukoze ohranjena. Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku, tako da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči njeno izločanje z urinom. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je neprekinjeno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se s tem mehanizmom odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od GFR. Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze kot odziva na hipoglikemijo. Dapagliflozin deluje neodvisno od izločanja in delovanja insulina. V kliničnih študijah zdravila Edistride so ugotovili izboljšanje homeostatske modelne ocene delovanja celic beta (HOMA celic beta).

Izločanje glukoze z urinom (glukureza) zaradi dapagliflozina je povezano z izgubo kalorij in zmanjšanjem telesne mase. Zavrtje kotransporta glukoze in natrija z dapagliflozinom spremljata tudi blaga diureza in prehodna natriureza.

Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih osebah in osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je po uporabi dapagliflozina povečala količina glukoze, izločene z urinom. Med 12-tedensko uporabo dapagliflozina v odmerku 10 mg na dan, se je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 izločilo z urinom približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina na dan, do 2 leti, so ugotovili ohranjeno izločanje glukoze.

To izločanje glukoze z urinom zaradi dapagliflozina pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 prav tako povzroči osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je med zdravljenjem z 10 mg dapagliflozina ohranila večja količina urina 12 tednov in je znašala približno 375 ml/dan. Povečana količina urina je bila povezana z majhnim in prehodnim povečanjem izločanja natrija z urinom, ki pa ga niso spremljale spremembe koncentracije natrija v serumu.

Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline z urinom (za 3 do 7 dni) in spremljalo ga je trajno zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 do mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Klinična učinkovitost in varnost

Za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila Edistride so izvedli trinajst dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanj, ki so zajela 6362 oseb s sladkorno boleznijo tipa 2; 4273 oseb je v teh študijah prejelo dapagliflozin. V dvanajstih študijah je zdravljenje trajalo 24 tednov in 8 od teh študij je imelo dolgoročno podaljšanja, ki so trajala od 24 do 80 tednov (do celotnega trajanja študije 104 tedne); ena študija je trajala 52 tednov z dolgoročnima podaljšanjema 52 tednov in 104 tedne (celotno trajanje študije 208 tednov). Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo od 1,4 do 16,9 let. Dvainpetdeset odstotkov (52 %) preiskovancev je imelo blago, 11 % pa zmerno okvaro ledvic. Enainpetdeset odstotkov (51 %) preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 9 % Azijcev, 3 % črncev in 4 % drugih rasnih skupin. Osemdeset odstotkov (80 %) preiskovancev je imelo indeks telesne mase (ITM) ≥ 27 . Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljeni dve 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji.

Urejenost glikemije

Monoterapija

Za oceno varnosti in učinkovitosti monoterapije z zdravilom Edistride pri osebah z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli 24-tedensko, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (z dodatnim obdobjem podaljšanja). Zdravljenje z dapagliflozinom enkrat na dan je statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšalo HbA1c v primerjavi s placebom (Preglednica 2).

V obdobju podaljšanja se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,61 % z 10 mg dapagliflozina in -0,17 % s placebom).

Preglednica 2. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot monoterapije po 24 tednih (LOCF^a)

	Monoterapija	
	dapagliflozin 10 mg	placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,01	7,79
Sprememba od izhodišča ^c	-0,89	-0,23
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:		
HbA1c < 7 %		
Prilagojeno za izhodišče	50,8 [§]	31,6
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,13	88,77
Sprememba od izhodišča ^c	-3,16	-2,19
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za preiskovance s takšnim zdravljenjem) [*Last observation carried forward*]

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila v kratkoročnem dvojno slepem obdobju

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

^{*}Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s placebom

[§]Ni ocenjeno za statistično značilnost zaradi postopka zaporednega preskušanja za sekundarne opazovane dogodke

Kombinirano zdravljenje

V 52-tedenski, z zdravilno učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja), so zdravilo Edistride ocenjevali kot dodatek k zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom k zdravljenju z metforminom pri osebah z neustrezno urejenostjo glikemije ($HbA1c > 6,5\%$ in $\leq 10\%$). Rezultati so pokazali podobno povprečno zmanjšanje $HbA1c$ od izhodišča do 52. tedna v primerjavi z glipizidom, s čemer je bila dokazana neinferiornost (Preglednica 3). 104. teden je bila prilagojena povprečna sprememba $HbA1c$ od izhodišča pri dapagliflozinu $-0,32\%$ in pri glipizidu $-0,14\%$. 208. teden je bila prilagojena povprečna sprememba $HbA1c$ od izhodišča pri dapagliflozinu $-0,10\%$ in pri glipizidu $0,20\%$. 52., 104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež oseb, ki so prejemale dapagliflozin ($3,5\%$, $4,3\%$ in $5,0\%$) v primerjavi s skupino, zdravljeno z glipizidom ($40,8\%$, $47,0\%$ in $50,0\%$). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom $56,2\%$ in $39,7\%$ ter v skupini z glipizidom $50,0\%$ in $34,6\%$.

Preglednica 3. Rezultati z zdravilno učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom k metforminu po 52 tednih (LOCF^a)

Parameter	dapagliflozin + metformin	glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74
Sprememba od izhodišča ^c	-0,52	-0,52
Razlika glede na glipizid + metformin ^c (95 % IZ)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča ^c	-3,22	1,44
Razlika glede na glipizid + metformin ^c (95 % IZ)	-4,65 [*] (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja [*Last observation carried forward*]

^bRandomizirane in zdravljene osebe z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

^dNeinferiorno glede na glipizid + metformin

^{*}Vrednost $p < 0,0001$

Dapagliflozin je kot dodatek bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu po 24 tednih statistično značilno zmanjšal $HbA1c$ v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo ($p < 0,0001$; Preglednice 4, 5 in 6).

Zmanjšanje $HbA1c$, ugotovljeno 24. teden, v študijah dodatka h kombiniranemu zdravljenju (z glimepiridom in insulinom), se je ohranilo do 48. tedna (glimepirid) in do 104. tedna (insulin). V 48. tednu študije dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je bila prilagojena povprečna sprememba od izhodišča $-0,30\%$ z 10 mg dapagliflozina in $0,38\%$ s placebom. V študiji dodatka k metforminu se je zmanjšanje $HbA1c$ ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča $-0,78\%$ z 10 mg dapagliflozina in $0,02\%$ s placebom). 104. teden je bilo z insulinom povzročeno (z dodatnim peroralnim antidiabetikom ali brez njega) znižanje $HbA1c$ $-0,71\%$ oziroma $-0,06\%$ prilagojene povprečne spremembe od izhodišča z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom. Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v

primerjavi z izhodiščem stabilen, povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povprečno povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

Preglednica 4. Rezultati 24-tedenskih (LOCF^a), s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji z metforminom ali sitagliptinom (z ali brez metformina)

	Dodatek h kombinaciji			
	metformin ¹		zaviralec DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,90	7,97
Sprememba od izhodišča	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:				
HbA1c < 7%				
Prilagojeno za izhodišče	40,6**	25,9		
Telesna masa (kg)				
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	91,02	89,23
Sprememba od izhodišča	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹metformin ≥ 1500 mg/dan,

²sitagliptin 100 mg/dan

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za preiskovance s takšnim zdravljenjem) [*Last observation carried forward*]

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

**Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

Preglednica 5. Rezultati 24-tedenskih s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji s sulfonilsečnino (glimepirid) ali z metforminom in sulfonilsečnino

	Dodatek h kombinaciji			
	sulfonilsečnina (glimepirid ¹)		sulfonilsečnina + metformin ²	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Izhodiščno (povprečje)	8,07	8,15	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:				
HbA1c < 7 % (LOCF)^d Prilagojeno za izhodišče	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesna masa (kg) (LOCF)^d				
Izhodiščno (povprečje)	80,56	80,94	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹Glimepirid 4 mg/dan

²Metformin (oblike s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem) \geq 1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki mora biti vsaj polovičen maksimalni odmerek) sulfonilsečnine vsaj 8 tednov pred zajetjem v študijo.

^aRandomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.

^bStolpca 1 in 2, HbA1c analiziran po metodi LOCF (glejte opombo d), stolpca 3 in 4, HbA1c analiziran z metodo LRM (glejte opombo e)

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

^dLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za preiskovance s takšnim zdravljenjem) [*Last observation carried forward*]

eLRM: longitudinalna analiza s ponovljenimi meritvami

*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik/antidiabetiki

Preglednica 6. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom) po 24 tednih (LOCF^a)

Parameter	dapagliflozin 10 mg	placebo
	+ insulin	+ insulin
	± peroralni antidiabetiki ²	± peroralni antidiabetiki ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča ^c	-0,90	-0,30
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča ^c	-1,67	0,02
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)¹		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča ^c	-1,16	5,08
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Osebe z zmanjšanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega povečanja odmerka insulina, če je bilo potrebno) [*Last observation carried forward*]

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika

*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

**Vrednost $p < 0,05$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

¹Povečevanje insulinske sheme (vključno s kratkodelujočim, srednjedolgodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glede glukoze v plazmi na tešče.

²Petdeset odstotkov preiskovancev je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

Glukoza v plazmi na tešče

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v monoterapiji ali kot dodatkom bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu, je statistično značilno zmanjšalo glukozo v plazmi na tešče (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) v primerjavi s placebom (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Ta učinek je bil opažen 1. teden zdravljenja in se je ohranil v študijah, podaljšanih do 104. tedne.

Postprandialna glukoza

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka h glimepiridu, je 24. teden statistično značilno zmanjšalo postprandialno glukozo po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je do 24. tedna zmanjšalo postprandialno glukozo po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Telesna masa

10 mg dapagliflozina kot dodatka bodisi metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu, je do 24. tedna statistično značilno zmanjšalo telesno

maso ($p < 0,0001$, preglednici 4 in 5). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnih preskušanjih. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom sitagliptinu (z ali brez metformina) v primerjavi s placebom -2,22 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v z zdravilno učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti, v primerjavi z glipizidom, statistično značilno znižal telesno maso za -4,65 kg po 52 tednih ($p < 0,0001$, preglednica 3); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (DXA), in sicer je 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, značilno zmanjšal telesno maso in maso telesnega maščevja, merjeno z DXA in brez zmanjšanja mršavega tkiva ali tekočin. Zdravljenje s kombinacijo zdravila Edistride in metformina je, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem, številčno zmanjšalo količino visceralnega maščevja.

Krvni tlak

V predhodno specificirani kumulativni analizi 13 s placebom kontroliranih študij, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina do 24. tedna spremenilo sistolični krvni tlak v primerjavi z izhodiščem za -3,7 mm Hg in diastolični krvni tlak za -1,8 mm Hg v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka -0,5 mm Hg in diastoličnega -0,5 mm Hg. Po obdobju do 104 tedne so opažali podobna znižanja.

V dveh 12-tedenskih, s placebo kontroliranih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1.062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh študijah prineslo izboljšanje HbA1c ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

Kardiovaskularna varnost

Izvedli so meta-analizo kardiovaskularnih dogodkov v kliničnem programu. V kliničnem programu je imelo izhodiščno anamnezo kardiovaskularne bolezni (izključujoč hipertenzijo) 34,4 % preiskovancev in 67,9 % jih je imelo hipertenzijo. Kardiovaskularne dogodke je presojal neodvisen odbor za presojo. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega od naslednjih izidov: kardiovaskularne smrti, možganske kapi, miokardnega infarkta (MI) ali sprejema v bolnišnico zaradi nestabilne angine pectoris. Delež primarnega dogodka je bil pri osebah, ki so prejemale dapagliflozin 1,62 % na bolnik-letu in pri osebah, ki so prejemale primerjalno zdravilo 2,06 % na bolnik-letu. Razmerje ogroženosti z dapagliflozinom v primerjavi s primerjalnim zdravilom je bilo 0,79 (95 % interval zaupanja [IZ]: 0,58; 1,07), kar nakazuje, da v tej analizi zdravilo Edistride ni bilo povezano s povečanjem kardiovaskularnega tveganja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Kardiovaskularna smrt, MI in možganska kap so bile opažene z vrednostjo razmerja ogroženosti 0,77 (95 % IZ: 0,54, 1,10).

Bolniki z okvaro ledvic

Zmerna okvara ledvic (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²)

Učinkovitost dapagliflozina so ločeno ocenili tudi v namenski študiji sladkornih bolnikov z zmerno okvaro ledvic (252 preiskovancev s povprečnim eGFR 45 ml/min/1,73 m²). Povprečna sprememba HbA1c od izhodišča za 10 mg dapagliflozina je bila 24. teden -0,44 % in -0,33 % za placebo.

Bolniki z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 9 %

V predhodno določeni analizi oseb z izhodiščno vrednostjo $HbA1c \geq 9,0\%$, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina povzročilo statistično pomembna zmanjšanja $HbA1c$ po 24. tednih tako v monoterapiji (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: $-2,04\%$ za 10 mg dapagliflozina in $0,19\%$ za placebo) kot pri zdravljenju z dodatkom k metforminu (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: $-1,32\%$ za dapagliflozin in $-0,53\%$ za placebo).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z dapagliflozinom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi (C_{max}) je običajno dosežena v 2 urah po dajanju na tešče. Geometrični sredini vrednosti C_{max} in AUC_{τ} dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili po odmerkih 10 mg enkrat na dan 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po dajanju odmerka 10 mg je 78 %. Dajanje zelo mastnega obroka je zmanjšala C_{max} dapagliflozina za do 50 % in podaljšala t_{max} za približno 1 uro, ni pa spremenila AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Zdravilo Edistride se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Dapagliflozin je približno v 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

Biotransformacija

Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom neaktivnega presnovka dapagliflozin-3-O-glukuronida. Dapagliflozin-3-O-glukuronid ali drugi presnovki ne prispevajo k učinkom zmanjšanja vrednosti glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je bila pri človeku manj pomembna pot očistka.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek dapagliflozina, danega intravensko, je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem z urinom, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina. Po dajanju 50-mg odmerka [^{14}C]-dapagliflozina se ga je 96 % izločilo, in sicer 75 % v urinu in 21 % v blatu. V blatu se je približno 15 % odmerka izločilo kot nespremenjenega.

Linearnost

Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno s povečevanjem odmerka. Njegova farmakokinetika se s časom, med ponavljajočim dnevnim odmerjanjem v obdobju do 24 tednov, ni spremenila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

V primerjavi z osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic so v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg dapagliflozina enkrat na dan, 7 dni) imele osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago okvaro ledvic povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tiste z zmerno okvaro 60 % in tiste s hudo okvaro 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom joheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze z urinom v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim

delovanjem ledvic je to bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

Okvara jeter

Pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) sta bila povprečna C_{max} in AUC dapagliflozina večja do 12 % oziroma do 36 % v primerjavi z usklajenimi zdravimi primerjalnimi osebami. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je bila povprečna C_{max} dapagliflozina 40 % večja in njegova AUC 67 % večja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah.

Starejši (≥ 65 let)

Pri bolnikih, starih do 70 let, ni klinično pomembne večje izpostavljenosti zgolj zaradi starosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti bolnikov, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni bila raziskana.

Spol

Ocenjeno je, da je povprečna AUC_{ss} dapagliflozina pri ženskah približno 22 % večja kot pri moških.

Rasa

Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso klinično ni pomembno razlikovala.

Telesna masa

Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti dapagliflozin tako pri miših kot pri podganah ni sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjenih odmerkov.

Toksični učinki na razmnoževanje in razvoj

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovni obdobji, ki ustrezata drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali izrazitostjo razširitve ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem preskušanem odmerku je bila ≥ 15 -krat tolikšna kot je največji priporočeni odmerek za človeka. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo povezano z odmerkom, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov, med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja, niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam odmerjali to zdravilo od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Izvedena je bila satelitska študija za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih.) Večjo pojavnost in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opazili pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem preskušanem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili

omejeni na z odmerkom povezana zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je ≥ 29 -krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjemu preskušanemu odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanje hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*) za razvojne toksične učinke – najmanjši preskušani odmerek – je povezana z večkratnikom maternalne sistemske izpostavljenosti, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenost človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila približno 1191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460i)
laktoza, brezvodna
krospovidon (E1202)
silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
železov oksid, rumeni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omot

Velikosti pakiranja s 14, 28 in 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih.

Velikosti pakiranja s 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/15/1052/001 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/002 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/003 98 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/004 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/1052/005 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/15/1052/006 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/007 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/008 98 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/1052/010 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

09. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemčija

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Velika Britanija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/15/1052/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/003 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

edistride 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 10 mg****1. IME ZDRAVILA**

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/15/1052/006 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/007 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/008 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

edistride 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA POSAMEZNI ODMEREK 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 5 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA POSAMEZNI ODMEREK 10 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 10 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 5 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI 10 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 10 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete Edistride 10 mg filmsko obložene tablete dapagliflozin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Edistride in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Edistride
3. Kako jemati zdravilo Edistride
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Edistride
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Edistride in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Edistride vsebuje zdravilno učinkovino dapagliflozin. Spada v skupino zdravil, imenovanih "peroralni antidiabetiki".

- To so zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, ki se jih zaužije.
- Delujejo tako, da zmanjšajo količino sladkorja (glukoze) v vaši krvi.

Zdravilo Edistride se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni, ki jo imenujemo "sladkorna bolezen tipa 2" pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več). "Sladkorna bolezen tipa 2" je oblika sladkorne bolezni, ki se običajno pojavi pri starejših. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, potem v vaši trebušni slinavki ali ne nastaja zadosti insulina ali pa vaše telo ne zmore uporabiti insulina, ki ustrezno nastaja v trebušni slinavki. To vodi do velikih količin sladkorja v vaši krvi. Zdravilo Edistride deluje tako, da odstranjuje odvečni sladkor iz vašega telesa z urinom.

- Zdravilo Edistride se uporablja, če vaše sladkorne bolezni ni mogoče urediti z drugimi zdravili proti sladkorni bolezni, z dieto in s telesno dejavnostjo.
- Zdravnik vam lahko predpiše samo zdravilo Edistride, če ne prenašate metformina, ali pa skupaj s kakšnim drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni. To drugo zdravilo je lahko zdravilo, ki ga zaužijete ali insulin, ki se daje z injekcijo ali pa oboje.

Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila glede diete in telesne dejavnosti, ki ste jih dobili od zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Edistride

Ne jemljite zdravila Edistride:

- če ste alergični na dapagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro pred jemanjem zdravila Edistride:

- če imate "sladkorno bolezen tipa 1" – to je oblika sladkorne bolezni, ki se običajno pojavi v mladosti in pri kateri telo ne izdeluje insulina.
- če se vam pojavijo hitra izguba telesne mase, slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah. Tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če imate težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda naročil, da vzamete drugo zdravilo.
- če imate težave z jetri – zdravnik bo pri vas morda začel zdravljenje z manjšim odmerkom.
- če imate resno srčno bolezen ali ste kdaj doživeli možgansko kap.
- če uporabljate zdravila za znižanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in imate ali ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo). Več informacij je na voljo v nadaljevanju v "**Druga zdravila in zdravilo Edistride**".
- če imate zelo veliko koncentracijo glukoze v krvi zaradi česar ste dehidrirani (čezmerno izgubljate telesne tekočine). Možni znaki dehidracije so naštetih na začetku poglavja 4, "Možni neželeni učinki". Obvestite zdravnika pred začetkom jemanja zdravila Edistride, če se je pri vas pojavil kateri koli izmed naštetih znakov.
- če so se pri vas pojavili navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje ali vročina ali ne zmorete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Zdravnik vam bo morda svetoval, da za preprečitev dehidracije prenehate z jemanjem zdravila Edistride vse dokler si ne opomorete.
- če se vam pogosto pojavljajo okužbe sečil.
- če ste stari 75 let ali več, ne smete začeti z jemanjem zdravila Edistride.
- če jemljete drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, ki vsebuje "pioglitazon", ne smete začeti z jemanjem zdravila Edistride.
- če imate povečano količino rdečih krvnih celic v vaši krvi, kar se določi s preiskavo.

Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Edistride.

Delovanje ledvic

Pred začetkom jemanja in med zdravljenjem s tem zdravilom je treba preverjati vaše ledvice.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja zdravila Edistride, bo med zdravljenjem s tem zdravilom vaš urin pozitiven v preiskavah za prisotnost sladkorja.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Edistride ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker pri teh bolnikih zdravilo ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Edistride

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite svojega zdravnika:

- če jemljete zdravilo, ki se uporablja za odvajanje vode iz telesa (diuretik). Zdravnik vam lahko svetuje, da prenehate z jemanjem zdravila Edistride. Možni znaki čezmernega izgubljanja tekočine iz telesa so naštetih na začetku poglavja 4, 'Možni neželeni učinki'.
- če jemljete druga zdravila, ki zmanjšujejo količino sladkorja v vaši krvi, npr. insulin ali kakšno "sulfonilsečninsko" zdravilo. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh drugih zdravil, da bi preprečil prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v vaši krvi (hipoglikemijo).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite, morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Edistride, saj uporaba zdravila v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Posvetujte se s svojim zdravnikom o tem, kako najbolje obvladati krvni sladkor med nosečnostjo.

Če dojite ali želite dojiti, se posvetujte s svojim zdravnikom pred jemanjem tega zdravila. Ne uporabljajte zdravila Edistride, če dojite. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Edistride nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Jemanje tega zdravila z drugimi zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzročijo prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v krvi (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome kot so tresenje, znojenje in spremembe vida in lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Če med jemanjem zdravila Edistride občutite omotico, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Edistride vsebuje laktozo

Zdravilo Edistride vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila.

3. Kako jemati zdravilo Edistride

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Koliko zdravila je treba vzeti

- Priporočeni odmerek je ena 10-mg tableta vsak dan.
- Če imate težave z jetri, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 5 mg.
- Zdravnik vam bo predpisal jakost zdravila, ki je za vas primerna.

Jemanje tega zdravila

- Tableto zaužijte celo s pol kozarca vode.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete kadar koli tekom dneva, vendar jo poskusite vzeti vsak dan ob približno istem času. Tako si boste lažje zapomnili jo vzeti.

Zdravnik vam lahko zdravilo Edistride predpiše skupaj s kakšnimi drugimi zdravili za zmanjšanje količine sladkorja v vaši krvi. To so lahko zdravila, ki jih zaužijete, ali insulin, ki se daje z injekcijo. Pri jemanju teh drugih zdravil upoštevajte navodila svojega zdravnika. Tako boste dosegli najboljše izide za svoje zdravje.

Dieta in telesna dejavnost

Za obvladovanje sladkorne bolezni je treba upoštevati dieto in biti telesno dejaven, četudi jemljete to zdravilo. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih

dobili od svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Še zlasti, če se držite diabetične diete za obvladovanje telesne mase, nadaljujte z dieto tudi med jemanjem zdravila Edistride.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Edistride, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Edistride, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Vzemite s seboj pakiranje zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Edistride

Če ste pozabili vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite odmerek zdravila Edistride takoj, ko se spomnite. Nato pa vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpusite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Edistride, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Edistride

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Edistride, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Količina sladkorja v vaši krvi se vam lahko brez tega zdravila poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila Edistride in čim prej obiščite zdravnika:

- čezmerna izguba tekočine iz vašega telesa (dehidracija), ki se lahko pojavi občasno.

Znaki dehidracije so:

- zelo suha ali lepljiva usta, občutek hude žeje
- izrazita zaspanost ali utrujenost
- odvajanje malo ali nič vode (urina)
- hitro bitje srca.

- okužba sečil, ki se lahko pojavi pogosto.

Znaki hude okužbe sečil so:

- zvišana telesna temperatura ali mrzlica ali oboje
- pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju)
- stranska bolečina ali bolečina v hrbtu.

Običajno se kri v urinu ne pojavi, a če jo opazite, takoj obvestite svojega zdravnika.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- diabetično ketoacidozo, ki je redka (lahko se pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi 2. poglavje, Opozorila in previdnostni ukrepi) so:

- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi
- hitra izguba telesne mase
- slabost ali bruhanje
- bolečine v trebuhu
- prekomerna žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost

- neobičajna zaspanost ali utrujenost
- sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja.

To se lahko pojavi ne glede na količino glukoze v krvi. Zdravnik se bo morda odločil, da vam zdravljenje z zdravilom Edistride začasno prekine ali trajno konča.

Čim prej se posvetujte s svojim zdravnikom, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizek krvni sladkor (hipoglikemija) – če jemljete to zdravilo skupaj s kakšnim sulfonilsečninskim zdravilom ali insulinom.

Znaki nizkega krvnega sladkorja so:

- tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro utripanje srca
- lakota, glavobol, spremembe vida
- sprememba razpoloženja ali občutek zmedenosti.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

Drugi neželeni učinki med jemanjem zdravila Edistride:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba spolovil (glivice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- odvajanje več vode (urina) kot običajno ali potreba po pogostejšem odvajanju vode
- spremenjena količina holesterola ali maščob v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- spremenjena količina rdečih krvnih celic v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- omotica

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- žeja
- zaprtost
- prebujanje iz spanja ponoči, da bi šli na vodo
- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- spremembe izvidov laboratorijskih preiskav krvi (npr. za kreatinin ali sečnino)
- zmanjšano delovanje ledvic

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Edistride

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Edistride

- Zdravilna učinkovina je dapagliflozin.

Ena tableta zdravila Edistride 5 mg filmsko obložene tablete vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

Ena tableta zdravila Edistride 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), brezvodna laktoza (glejte poglavje 2 "Zdravilo Edistride vsebuje laktozo"), krosповidon (E1202), silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
 - filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukey (E553b), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Edistride in vsebina pakiranja

- Tablete zdravila Edistride 5 mg filmsko obložene tablete so rumene barve, okrogle oblike s premerom 0,7 cm. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "5" in na drugi strani "1427".
- Tablete zdravila Edistride 10 mg filmsko obložene tablete so rumene barve in rombaste oblike s približnimi diagonalami 1,1 x 0,8 cm. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "10" in na drugi strani "1428".

Zdravila Edistride 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete sta na voljo v pretisnih omotih v velikostih pakiranj s 14, 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih omotih ter s 30 x 1 ali 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Izdelovalec

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemčija

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Velika Britanija

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) se uporabljajo poleg prehrane in telesne vadbe pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za sladkorno bolezen.

Marca 2016 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kanagliflozinom obvestil agencijo EMA o približno dvakratnem povečanju števila amputacij spodnjih okončin pri preiskovancih, zdravljenih s kanagliflozinom, v primerjavi s placebom v potekajoči študiji kardiovaskularnih dogodkov CANVAS, ki jo sponzorira imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je analiza potekajoče ledvične študije CANVAS-R, ki vključuje podobno populacijo kot študija CANVAS, pokazala številčno neravnovesje v zvezi z amputacijami.

Glede na informacije, ki jih je prejela agencija EMA, je neodvisni odbor za spremljanje podatkov za študiji CANVAS in CANVAS-R, ki ima dostop do nezakritih kardiovaskularnih izidov in podatkov o varnosti, priporočil, da se študija nadaljuje, da je treba uvesti ukrepe za zmanjševanje tega morebitnega tveganja in da je treba udeležence o tveganju ustrezno obvestiti.

Evropska komisija je 15. aprila 2016 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004. Odbor PRAC je bil zaprosen, da oceni vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kanagliflozin. Ugotoviti je moral, ali gre za učinek razreda zdravil, in do 31. marca 2017 izdati priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti, in o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe teh zdravil.

Dne 2. maja 2016 so z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce slednje obvestili, da so v kliničnem preskušanju s kanagliflozinom opazili dvakrat večjo pojavnost amputacij spodnjih okončin (zlasti prstov). Poleg tega so poudarili, da je potrebno svetovati bolnikom o pomenu rutinske preventivne nege stopal. V sporočilu so zdravstvene delavce prosili, naj pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmislijo o prekinitvi zdravljenja.

Nadalje je odbor PRAC menil, da učinka razreda zdravil ni mogoče izključiti, ker imajo vsi zaviralci SGLT2 enak mehanizem delovanja, ker morebitni mehanizem, ki vodi do povečanega tveganja za amputacijo, ni znan in ker osnovnega vzroka, značilnega samo za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, ta trenutek ni mogoče določiti. Zato je Evropska komisija dne 6. julija 2016 zahtevala podaljšanje trenutnega postopka in vanj vključila vsa odobrena zdravila iz razreda zaviralcev SGLT2.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Potem ko je odbor PRAC pregledal vse razpoložljive podatke, je menil, da naraščajoče število podatkov o amputacijah v preskušanih CANVAS in CANVAS-R potrjujejo obstoj povečanega tveganja za amputacije pri kanagliflozinu. Ni namreč verjetno, da je razlika v tveganju za amputacijo, opažena pri kanagliflozinu v primerjavi s placebom, naključen izsledek. Odbor PRAC je menil tudi, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo omejitve pri zbiranju podatkov.

Odbor PRAC je prav tako menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda. Vsi člani razreda imajo enak način delovanja in osnovni mehanizem, ki bi bil specifičen za kanagliflozin, ni potrjen. Mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, torej še ni jasen.

Odbor PRAC je opozoril tudi, da se je povečano tveganje za amputacijo do zdaj pokazalo samo pri kanagliflozinu. Za dapagliflozin še vedno poteka velika študija kardiovaskularnih izidov (DECLARE), v zaključeni veliki študiji kardiovaskularnih dogodkov z empagliflozinom (EMPA-REG) pa amputacij

niso sistematično beležili. Zato trenutno ni mogoče ugotoviti, ali je povečano tveganje za amputacijo učinek razreda zdravil ali ne.

Z upoštevanjem vseh predloženih podatkov in zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zgoraj navedenih zdravil ostaja pozitivno, vendar je menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za vse odobrene zaviralce SGLT2, in sicer je treba dodati informacije o tveganju za amputacije na spodnjih okončinah, v načrt za obvladovanje tveganja pa je treba vključiti dodatne farmakovigilancijske dejavnosti. V skladu z načrti bosta študiji CANVAS in CANVAS-R zaključeni leta 2017, študiji CREDENCE in DECLARE pa leta 2020. Končna analiza teh študij bo po razkritju zagotovila več informacij o razmerju med tveganji in koristmi zaviralcev SGLT2, zlasti o tveganju za amputacije spodnjih okončin.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravila, navedena v Prilogi A;
- odbor PRAC je proučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v povezavi s tveganjem za amputacijo spodnjih okončin pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) zaradi sladkorne bolezni tipa 2;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o amputacijah iz preskušanj CANVAS in CANVAS-R potrjujejo, da zdravljenje s kanagliflozinom lahko prispeva k povečanemu tveganju za amputacijo spodnjih okončin, predvsem prstov;
- odbor PRAC je prav tako menil, da mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, še ni jasen;
- odbor PRAC je menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda;
- odbor PRAC je opozoril, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo določene omejitve pri zbiranju podatkov o teh dogodkih;
- odbor PRAC je zato menil, da je tveganje morda morebiten učinek razreda zdravil;
- ker poleg splošnih dejavnikov tveganja za amputacijo ni bilo mogoče določiti specifičnih dejavnikov tveganja, ki bi prispevali k dogodkom, je odbor PRAC priporočil, da je treba bolnikom svetovati rutinsko preventivno nego stopal in vzdrževanje primerne hidracije kot splošen nasvet za preprečevanje amputacije;
- odbor PRAC je torej menil, da je treba tveganje za amputacijo spodnjih okončin vključiti v informacije o zdravilu za vsa zdravila, navedena v Prilogi A, z opozorilom za zdravstvene delavce in bolnike o pomenu rutinske preventivne nege stopal. Opozorilo za kanagliflozin vključuje tudi informacije o tem, da je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Za kanagliflozin so bile amputacije spodnjih okončin (zlasti prstov) kot neželeni učinek že vključene v informacije o zdravilu;

- odbor PRAC je menil tudi, da je treba zbrati dodatne informacije o amputacijah, in sicer z ustreznimi obrazci za poročila o primerih v kliničnih preskušanjih, vprašalniki za spremljanje primerov v obdobju trženja, uporabo seznamov prednostnih izrazov MedDRA za znake, ki napovedujejo amputacijo, in ustreznimi metaanalizami velikih študij, vključno s študijami kardiovaskularnih izidov. Vse načrte za obvladovanje tveganja je treba ustrezno posodobiti prek ustrezne vloge za spremembo, ki jo je treba predložiti najpozneje en mesec po sklepu Evropske komisije;

posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zaviralec SGLT2 in so navedena v Prilogi A, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu ter dodatne farmakovigilančne dejavnosti, vključene v načrt za obvladovanje tveganja.

Odbor PRAC je zato priporočil, da je potrebna sprememba pogojev dovoljenj za promet z zgornjimi zdravili, ki so navedena v Prilogi A, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy.