

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edistride 5 mg compresse rivestite con film
Edistride 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Edistride 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio anidro.

Edistride 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Edistride 5 mg compresse rivestite con film

Gialla, biconvessa, rotonda con un diametro di 0,7 cm, con impresso "5" su un lato e "1427" sull'altro.

Edistride 10 mg compresse rivestite con film

Gialla, biconvessa, a forma di diamante con diagonale approssimativamente di 1,1 x 0,8 cm, con impresso "10" su un lato e "1428" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Edistride è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico come:

Monoterapia

Quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.

Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)

In associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, quando questi insieme a dieta e esercizio fisico, non forniscono un controllo adeguato della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva (add-on)

La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno come monoterapia e come terapia di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina. Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o del medicinale insulino secretagogo (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'efficacia di dapagliflozin dipende dalla funzione renale e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno una compromissione renale moderata, e praticamente assente in pazienti con una compromissione renale grave. Edistride non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con clearance della creatinina [CrCl] < 60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Non è indicato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose di partenza di 5 mg. Se ben tollerata, la dose può essere aumentata a 10 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

In generale, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età. La funzione renale e il rischio di deplezione di volume devono essere tenuti in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Considerata la limitata esperienza terapeutica in pazienti con 75 anni di età ed oltre, non è raccomandato iniziare la terapia con dapagliflozin.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Edistride può essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Le compresse vanno deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Descrizione generale

Edistride non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Impiego in pazienti con compromissione renale

L'efficacia di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno una compromissione renale moderata, e praticamente assente in pazienti con una compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.2). In soggetti con compromissione renale moderata (pazienti con CrCl < 60 ml/min oppure eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), una maggiore proporzione di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse di aumento di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione, rispetto al placebo. Edistride non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con CrCl < 60 ml/min o eGFR <

60 ml/min/1,73 m²). Edistride non è stato studiato nella compromissione renale grave (CrCl < 30 ml/min o eGRF < 30 ml/min/1,73 m²) o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD, end stage renal disease).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- Prima di iniziare dapagliflozin e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Prima di iniziare medicinali concomitanti che possono ridurre la funzione renale e poi periodicamente.
- Per una funzione renale prossima alla compromissione renale moderata, almeno da 2 a 4 volte all'anno. Se la funzione renale scende sotto una CrCl < 60 ml/min o eGFR < 60 ml/min/1,73 m² il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto.

Uso in pazienti con compromissione epatica

C'è un'esperienza limitata in studi clinici in pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Impiego nei pazienti a rischio di deplezione di volume, ipotensione e/o sbilanciamento elettrolitico

Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi associata ad una modesta riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1), che può essere più pronunciata in pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani.

Per pazienti che assumono dapagliflozin, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume, è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito e degli elettroliti). E' raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con dapagliflozin per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Chetoacidosi Diabetica

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, in pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, Sodium-glucose co-transporter 2), incluso dapagliflozin, sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (CAD), inclusi casi che hanno messo in pericolo la vita. In un certo numero di casi, la presentazione della condizione era atipica con soltanto un moderato aumento dei valori di glucosio ematico, sotto 14 mmol/l (250 mg/dl). Non è noto se la CAD si verifici con maggiore probabilità con dosi più alte di dapagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In entrambi i casi, il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si siano stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin, devono essere presi in considerazione i fattori presenti nell'anamnesi dei pazienti che possono predisporre alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere a più alto rischio di sviluppare CAD, inclusi i pazienti con una ridotta attività residua delle cellule beta [ad es. pazienti con diabete di tipo 2 con bassi livelli di peptide C o diabete latente su base autoimmune negli adulti (LADA, latent autoimmune diabetes in adults) o pazienti con storia di pancreatite], pazienti con condizioni che determinano una ridotta assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di malattie in forma acuta, interventi o abuso di alcol. Gli inibitori di SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD verificatasi durante il trattamento con inibitori di SGLT2, non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro fattore scatenante e questo sia stato risolto.

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non è stata stabilita e dapagliflozin non deve essere usato per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 1. I dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la CAD si verifica comunemente quando i pazienti con diabete di tipo 1 sono trattati con inibitori di SGLT2.

Infezioni delle vie urinarie

È stata segnalata una più frequente insorgenza di infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo in un'analisi combinata fino a 24 settimane (vedere paragrafo 4.8). La pielonefrite è stata non comune e si è verificata con una frequenza simile al controllo. L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione di dapagliflozin durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

Anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE, angiotensin converting enzyme) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB, angiotensin receptor blockers). Le stesse raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin in confronto al placebo ha manifestato reazioni avverse associate al danno o alla compromissione renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente segnalata è stata incrementi della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitori e reversibili (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici. Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse associate a deplezione di volume (vedere paragrafo 4.8).

L'esperienza terapeutica in pazienti di 75 anni di età ed oltre è limitata. L'inizio della terapia con dapagliflozin in questa popolazione non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA I-II (New York Heart Association) è limitata e non c'è esperienza in studi clinici con dapagliflozin nelle classi NYHA III-IV.

Uso in pazienti trattati con pioglitazone

Mentre non è probabile una relazione di causalità tra dapagliflozin e cancro alla vescica (vedere paragrafi 4.8 e 5.3), in misura precauzionale, dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti trattati in concomitanza con pioglitazone. I dati epidemiologici disponibili per pioglitazone suggeriscono un leggero aumento del rischio di cancro alla vescica in pazienti diabetici trattati con pioglitazone.

Elevati livelli di ematocrito

In seguito a trattamento con dapagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si deve prestare attenzione nei pazienti che hanno già valori elevati di ematocrito.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine, attualmente in corso, condotti con un altro inibitore di SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante consigliare i pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.

Associazioni non studiate

Dapagliflozin non è stato studiato in associazione con analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1).

Esami delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Edistride, risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Lattosio

Le compresse contengono lattosio anidro. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

Dapagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina

L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale insulino secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

In studi *in vitro*, dapagliflozin non ha inibito né il citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che dapagliflozin alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati che sono metabolizzati da questi enzimi.

Effetto di altri medicinali su dapagliflozin

Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da metformina,

pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina.

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali) è stata osservata una riduzione del 22 % nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55 % nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Effetto di dapagliflozin su altri medicinali

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della glicoproteina P, P-gp) o warfarin (S-warfarin, un substrato del CYP2C9) né gli effetti anticoagulanti di warfarin misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19 % dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31 % dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

Altre interazioni

Non sono stati studiati gli effetti del fumo di sigaretta, della dieta, dei medicinali di origine vegetale e del consumo di alcol sul profilo farmacocinetico di dapagliflozin.

Interferenza con l'analisi del 1,5-anidro-glucitolo (1,5 AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi del 1,5 AG non è raccomandato in quanto le misurazioni del 1,5 AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Usare un metodo alternativo per monitorare il controllo glicemico.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti hanno mostrato tossicità durante la fase di sviluppo dei reni che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, l'uso di dapagliflozin non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se dapagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/bambini. Dapagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Edistride non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia quando dapagliflozin è usato in associazione con una sulfanilurea o l'insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, 2.360 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 sono stati trattati con placebo.

La reazione avversa più frequentemente segnalata è stata ipoglicemia che dipendeva dal tipo di terapia di base utilizzata in ogni studio. La frequenza di episodi minori di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento, placebo compreso, con le eccezioni di studi di terapie di associazione aggiuntiva con sulfanilurea (SU) e di associazione aggiuntiva con insulina. Terapie di associazione con sulfanilurea e di associazione aggiuntiva (*add-on*) con insulina hanno avuto una più alta incidenza di ipoglicemia (vedere *Ipoglicemia* di seguito).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici controllati con placebo. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate in studi clinici controllati con placebo^a

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune [*]	Non comune ^{**}	Raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate ^{*,b,c} Infezione delle vie urinarie ^{*,b,d}	Infezione fungina ^{**}	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando usato con SU o insulina) ^b		Deplezione di volume ^{b,e} Sete ^{**}	Chetoacidosi diabetica ¹
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Capogiri		
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Stipsi ^{***} Bocca secca ^{**}	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Mal di schiena [*]		
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**} Compromissione renale ^{**b}	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e</i>			Prurito vulvovaginale ^{**} Prurito genitale ^{**}	

<i>della mammella</i>				
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dell'ematocrito ^g Riduzione della clearance renale della creatinina ^b Dislipidemia ^h	Aumento del livello ematico di creatinina ^{**b} Aumento del livello ematico di urea ^{**} Riduzione del peso corporeo ^{**}	

^aLa tabella contiene i dati raccolti fino a 24 settimane (a breve termine) a prescindere della terapia di salvataggio glicemica.

^bPer maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito.

^cVulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate include, ad es. i termini predefiniti preferiti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare.

^dInfezione del tratto urinario include i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite.

^eLa deplezione di volume include, ad es. i termini predefiniti preferiti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.

^fPoliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria.

^gLe variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30 % per dapagliflozin 10 mg vs -0,33 % per il placebo. Valori dell'ematocrito >55 % sono stati riportati nel 1,3 % dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4 % dei soggetti trattati con placebo.

^hLa variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5 % vs 0,0 %; colesterolo HDL 6,0 % vs 2,7 %; colesterolo LDL 2,9 % vs -1,0 %; trigliceridi -2,7 % vs -0,7 %.

ⁱVedere paragrafo 4.4

*Segnalata nel ≥ 2 % dei soggetti e ≥ 1 % e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.

**Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in $\geq 0,2$ % dei soggetti e $\geq 0,1$ % e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata nel singolo studio clinico.

Negli studi di dapagliflozin in monoterapia, come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile (< 5 %) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. Studi sulle terapie aggiuntive con sulfanilurea e insulina hanno riscontrato tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio di associazione aggiuntiva alla glimepiride, alle settimane 24 e 48 sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più glimepiride (6,0 % e 7,9 %, rispettivamente), rispetto al gruppo trattato con placebo più glimepiride (2,1 % e 2,1 %, rispettivamente).

In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5 % e 1,0 % dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5 % dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamente nel 40,3 % e 53,1 % dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0 % e 41,6 % dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina.

In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore. Episodi di ipoglicemia minore sono stati riportati

nel 12,8 % dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7 % dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea.

Deplezione di volume

Sono state segnalate reazioni correlate alla deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nello 1,1 % e 0,7 % dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel < 0,2 % dei soggetti bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate

Sono stati segnalati casi di vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate nel 5,5 % e nello 0,6 % dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Nella maggior parte dei casi, le infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto a un ciclo iniziale di trattamento standard e raramente si sono risolte con l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4 % e 1,2 % per dapagliflozin e placebo rispettivamente), e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Infezioni delle vie urinarie

Sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo (rispettivamente, 4,7 % vs 3,5 %; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate ed i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente si sono risolte con l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Aumento della creatinina

Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, compromissione renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta filtrazione glomerulare). Questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2 % e nel 1,8 % dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o compromissione renale moderata (eGFR al basale ≥ 60 ml/min/1,73m²) questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 1,3 % e nello 0,8 % dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale ≥ 30 e < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3 % in quelli trattati con placebo).

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di $\leq 0,5$ mg/dl dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Ormone paratiroideo (PTH)

Sono stati osservati dei leggeri aumenti dei livelli di PTH sierico con aumenti più marcati in soggetti con concentrazioni basali di PTH più alte. Le misurazioni della densità minerale ossea in pazienti con funzionalità renale normale o con moderata compromissione della funzionalità renale non hanno indicato una riduzione della densità ossea nel periodo di trattamento di due anni.

Tumori maligni

Durante gli studi clinici, la percentuale totale dei soggetti con tumori maligni o non specificati è stata simile tra quelli trattati con dapagliflozin (1,50 %) e quelli con placebo/medicinale di confronto (1,50 %), e non c'è stato alcun segnale di carcinogenicità o mutagenicità nei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Quando si considerano i casi di tumori che si verificano nei diversi sistemi d'organo, il rischio relativo associato a dapagliflozin era sopra 1 per alcuni tumori (vescica, prostata, mammella) e sotto 1 per altri (ad esempio ematico e linfatico, ovaio, tratto renale), non risultante in un rischio complessivo aumentato di tumore associato a dapagliflozin. Il rischio aumentato/ridotto non era statisticamente

significativo in nessuno dei sistemi d'organo. Considerando l'assenza di riscontro di tumori negli studi non clinici così come la breve latenza tra la prima esposizione al farmaco e la diagnosi di tumore, una relazione causale è ritenuta improbabile. Poiché lo squilibrio numerico dei tumori della mammella, della vescica e della prostata deve essere considerato con cautela, sarà ulteriormente analizzato in studi post-marketing.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Nei soggetti di età ≥ 65 anni, sono state segnalate reazioni avverse associate al danno o alla compromissione renale nel 7,7 % dei soggetti trattati con dapagliflozin e nel 3,8 % dei soggetti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). La reazione avversa, associata alla funzione renale, più comunemente segnalata è stata l'incremento della creatinina sierica. La maggior parte di queste reazioni è stata transitoria e reversibile. Nei soggetti di età ≥ 65 anni, reazioni avverse di deplezione di volume, più comunemente segnalate come ipotensione, sono state segnalate nel 1,7 % e 0,8 % dei soggetti trattati con dapagliflozin e con placebo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di frequenza degli eventi avversi inclusa la disidratazione o l'ipotensione sono risultati simili al placebo, e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale.

In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente. L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX09

Meccanismo d'azione

Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K_i : 0,55 nM), selettivo e reversibile del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene senza nessuna espressione rilevata in più di 70 altri tessuti inclusi fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, mammella, vescica e cervello. L'SGLT2 rappresenta il trasportatore predominante responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione ematica. Nonostante la presenza di iperglicemia nel diabete tipo 2, il riassorbimento del glucosio filtrato continua. Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia

postprandiale riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con Edistride, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell).

L'escrezione urinaria di glucosio (glicosuria) indotta da dapagliflozin è associata alla riduzione calorica e al calo ponderale. L'inibizione del co-trasporto di glucosio e sodio indotta da dapagliflozin è associata anche a moderata diuresi e natriuresi transitoria.

Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il trasportatore principale nell'intestino responsabile dell'assorbimento di glucosio.

Effetti farmacodinamici

Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni.

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 ml/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato a un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata a una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3 micromoli/l (da -0,87 a -0,33 mg/dl).

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti tredici studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco, su 6.362 soggetti con diabete mellito di tipo 2 per valutare l'efficacia e la sicurezza di Edistride; in questi studi 4.273 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin. Dodici studi prevedevano un periodo di trattamento di 24 settimane, 8 studi avevano fasi di estensione a lungo termine da 24 a 80 settimane (fino a una durata massima totale dello studio di 104 settimane) e uno studio aveva una durata pari a 52 settimane con estensione a lungo termine di 52 e 104 settimane (durata totale dello studio di 208 settimane). La durata media del diabete andava da 1,4 a 16,9 anni. Il cinquantadue per cento (52 %) dei soggetti soffriva di compromissione renale lieve ed l'11 % di compromissione renale moderata. Il cinquantuno per cento (51 %) dei soggetti era di sesso maschile, l'84 % era di Razza Bianca, il 9 % era Asiatico, il 3 % era di Razza Nera e il 4 % apparteneva ad altri gruppi razziali. L'ottanta per cento (80 %) dei soggetti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥ 27 . Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione.

Controllo glicemico

Monoterapia

È stato realizzato uno studio clinico in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane (con un periodo di estensione supplementare) per valutare la sicurezza e l'efficacia della monoterapia con Edistride in soggetti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato. Il

trattamento con dapagliflozin una volta al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) di di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al placebo (Tabella 2).

Nella fase di estensione, le riduzioni di HbA1c sono perdurate fino alla settimana 102 (una variazione media aggiustata dal basale pari rispettivamente a -0,61 % e -0,17 % con dapagliflozin 10 mg e con placebo).

Tabella 2. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico con dapagliflozin in monoterapia controllato con placebo.

	Monoterapia	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,01	7,79
Variazione rispetto al basale ^c	-0,89	-0,23
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95 %)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto:		
HbA1c < 7 %		
Aggiustato dal basale	50,8 [§]	31,6
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,13	88,77
Variazione rispetto al basale ^c	-3,16	-2,19
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95 %)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^b Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale

* valore di $p < 0,0001$ rispetto al placebo

[§] Non valutati in termini di significatività statistica come risultato della procedura di test sequenziale per gli endpoint secondari

Terapia di associazione

In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), Edistride è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina in confronto a una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico non adeguato ($HbA1c > 6,5\%$ e $\leq 10\%$). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 3). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,32 % per dapagliflozin e -0,14 % per glipizide. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,10 % per dapagliflozin e 0,20 % per glipizide. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % e 5,0 % rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico rispetto al gruppo trattato con glipizide (40,8 %, 47,0 % e 50,0 % rispettivamente). La percentuale dei soggetti presenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2 % e 39,7 % per il gruppo trattato con dapagliflozin e 50,0 % e 34,6 % per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 3. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF^a) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva alla metformina

Parametro	Dapagliflozin + metformina	Glipizide + metformina
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Basale (media)	7,69	7,74
Variazione rispetto al basale ^c	-0,52	-0,52
Differenza rispetto a glipizide + metformina ^c (IC 95 %)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	88,44	87,60
Variazione rispetto al basale ^c	-3,22	1,44
Differenza rispetto a glipizide + metformina ^c (IC 95 %)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti

^b Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale

^d Non inferiore a glipizide + metformina

* valore di $p < 0,0001$

Dapagliflozin in aggiunta a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, in confronto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,0001$; Tabelle 4, 5 e 6).

Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione (glimepiride e insulina) in base ai dati alla settimana 48 (glimepiride) e fino alla settimana 104 (insulina). Alla settimana 48, quando aggiunto a sitagliptin (con o senza metformina), le variazioni medie aggiustate rispetto al basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo erano rispettivamente -0,30 % e 0,38 %. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78 % e 0,02 % per 10 mg e placebo). Alla settimana 104 per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali), le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale erano -0,71 % e -0,06 % rispettivamente per dapagliflozin 10 mg e placebo. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo c'era un incremento medio dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104. La percentuale di soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4 % per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8 % per il gruppo placebo.

Tabella 4. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) degli studi clinici di dapagliflozin controllati con placebo in terapia di associazione aggiuntiva con metformina, o sitagliptin (con o senza metformina)

Parametro	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Metformina¹		Inibitori di DPP-4 (sitagliptin²) ± Metformina¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224

Terapia di associazione aggiuntiva				
	Metformina¹		Inibitori di DPP-4 (sitagliptin²) ± Metformina¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
HbA1c (%)				
Basale (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variazione rispetto al basale ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Differenza rispetto al placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC 95 %)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7 %				
Aggiustato dal basale	40,6**	25,9*		
Peso corporeo (kg)				
Basale (medio)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variazione rispetto al basale ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Differenza rispetto al placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC 95 %)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

¹Metformina ≥ 1500 mg/die;

²sitagliptin 100 mg/die

^aLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento)

^bTutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine.

^cMetodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

* valore di p < 0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale

** valore di p < 0,05 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione aggiuntiva con sulfanilurea (glimepiride) o metformina e una sulfanilurea

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Sulfanilurea (glimepiride ¹)		Sulfanilurea + Metformina ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Basale (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(IC 95 %)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Aggiustato dal basale	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Peso corporeo (kg) (LOCF)^d				
Basale (medio)	80,56	80,94	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(IC 95 %)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹ glimepiride 4 mg/die.

² Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato) ≥ 1500 mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.

^a Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale

^b Colonne 1 e 2, HbA1c analizzato usando LOCF (vedere nota d); Colonne 3 e 4, HbA1c analizzato usando LRM (vedere nota e).

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

^d LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^e LRM, longitudinal repeated measures: analisi longitudinali di misure ripetute.

* valore di $p < 0,0001$ vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Tabella 6. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con l'insulina (da sola o con farmaci ipoglicemizzanti orali)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale ^c	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95 %)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale ^c	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95 %)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dose giornaliera media di insulina (UI)¹		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale ^c	-1,16	5,08
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95 %)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina almeno del 10 % (%)	19,7**	11,0

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario)

^b Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale

* valore di $p < 0,0001$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale

** valore di $p < 0,05$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale

¹ L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).

² Il 50 % dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50 % assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80 % dei soggetti era con metformina da sola, il 12 % era in terapia con metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

Glicemia a digiuno

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative della glicemia a digiuno (da -1,90 a -1,20 mmol/l [da -34,2 a -21,7 mg/dl]) rispetto al placebo (da -0,33 a 0,21 mmol/l [da -6,0 a 3,8 mg/dl]). Questo effetto è stato osservato alla settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione fino alla settimana 104.

Glicemia postprandiale

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a glimepiride ha prodotto alla settimana 24 riduzioni statisticamente significative della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina) ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

Peso corporeo

Dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ($p < 0,0001$, Tabelle 4 e 5). Questi effetti erano persistenti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a sitagliptin (con o senza metformina) rispetto al placebo era -2,22 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo, o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di -4,65 kg alla settimana 52 ($p < 0,0001$, Tabella 3) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg, rispettivamente).

Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per valutare la composizione della massa corporea ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, in relazione rispettivamente al peso corporeo e alla massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che alla massa magra o alla perdita di liquidi. Il trattamento con Edistride più metformina ha prodotto una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante risonanza magnetica per immagini.

Pressione sanguigna

In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di -3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo con placebo alla settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla settimana 104.

In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi degli eventi cardiovascolari registrati nell'ambito del programma clinico. Nel programma clinico, al basale il 34,4 % dei soggetti aveva un'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione) e il 67,9 % soffriva di ipertensione. Gli episodi cardiovascolari sono stati valutati da un comitato indipendente di valutazione. L'endpoint primario era il tempo trascorso fino alla comparsa del primo evento di uno dei seguenti esiti: morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico (IM) o ricovero ospedaliero per angina instabile. Sono stati registrati episodi primari ad un tasso di 1,62 % per paziente-anno nei soggetti trattati con dapagliflozin e a 2,06 % per paziente-anno nei soggetti sottoposti al trattamento con un farmaco di confronto. L'hazard ratio tra dapagliflozin e il farmaco di confronto era di 0,79 (intervallo di confidenza [IC] al 95 %: 0,58, 1,07), che ha indicato che in questa analisi il trattamento con Edistride non è stato associato ad un

aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Morte cardiovascolare, IM e ictus sono stati osservati con un *hazard ratio* di 0,77 (IC 95 %: 0,54, 1,10).

Pazienti con compromissione renale

Compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²)

L'efficacia di dapagliflozin è stata valutata anche separatamente nell'ambito di uno studio dedicato condotto in soggetti diabetici con compromissione renale moderata (252 soggetti con un valore medio di eGFR di 45 ml/min/1,73 m²). La variazione media di HbA1c dal basale alla settimana 24 è stata di -0,44 % e -0,33 % per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente.

Pazienti con HbA1c al basale $\geq 9\%$

In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale $\geq 9,0$ % il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 (variazione media aggiustata dal basale: -2,04 % e 0,19 % per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente) e in associazione aggiuntiva alla metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32 % e -0,53 % per dapagliflozin e placebo rispettivamente).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dapagliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di C_{max} e AUC_{τ} di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/ml e di 628 ng ora/ml. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78 %. La somministrazione in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} di dapagliflozin fino ad un massimo del 50 % e ha prolungato il T_{max} di circa 1 ora, ma non ha alterato l'AUC in confronto a quanto osservato in condizioni di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative. Pertanto, Edistride può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti.

Distribuzione

Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91 %. Il legame con le proteine non è stato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. compromissione renale o epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 litri.

Biotrasformazione

Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale media ($t_{1/2}$) di dapagliflozin è stata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa, era pari a 207 ml/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2 % come dapagliflozin in forma immodificata. Dopo la somministrazione di una dose di [¹⁴C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96 %, il 75 % nelle urine e il 21 % nelle feci. Nelle feci, il 15 % circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore.

Linearità

L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o grave (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32 %, del 60 % e più dell'87 %, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o compromissione renale lieve, moderata o grave sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin.

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12 % e 36 % maggiori, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40 % e del 67 % superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

Anziani (≥ 65 anni)

Non si mostra alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età > 70 anni.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

Sesso

L'AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22 % circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

Etnia

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Etnia Bianca, Nera o Asiatica.

Peso corporeo

È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata e i soggetti con un peso corporeo elevato possono avere talvolta un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento sono associate ciascuna a un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥ 15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni delle madri associate e della progenie a dapagliflozin erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlata del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi ≥ 15 mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono ≥ 29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato a un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embriofetale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)

Lattosio anidro

Crospovidone (E1202)

Silicio biossido (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico (E1203)

Titanio biossido (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/Alluminio

Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati non perforati

Confezione da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister perforati divisibili per dose unitaria

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Edistride 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/001 14 compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/002 28 compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/003 98 compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/004 30 x 1(dose unitaria) compresse rivestite con film

EU/1/12/1052/005 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

Edistride 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/006 14 compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/007 28 compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/008 98 compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

EU/1/15/1052/010 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09 Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Regno Unito

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Edistride 5 mg compresse rivestite con film
dapagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
90x1 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1052/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/003 98 compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

edistride 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edistride 10 mg compresse rivestite con film
dapagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
90x1 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1052/006 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/007 28 compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/008 98 compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

edistride 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PERFORATI PER DOSE UNITARIA 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edistride 5 mg compresse
dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PERFORATI PER DOSE UNITARIA 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edistride 10 mg compresse
dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIZZATI NON PERFORATI 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edistride 5 mg compresse
dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
BLISTER CALENDARIZZATI NON PERFORATI 10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edistride 10 mg compresse
dapagliflozin

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Edistride 5 mg compresse rivestite con film **Edistride 10 mg compresse rivestite con film** dapagliflozin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista, o all'infermiere. Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Edistride e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Edistride
3. Come prendere Edistride
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Edistride
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Edistride e a cosa serve

Edistride contiene il principio attivo dapagliflozin. Esso appartiene ad una classe di medicinali denominati "antidiabetici orali".

- Questi sono medicinali per il trattamento del diabete da prendere per bocca.
- Agiscono diminuendo la quantità di zucchero (glucosio) nel sangue.

Edistride è usato per un tipo di diabete chiamato "diabete mellito tipo 2" in pazienti adulti (18 anni di età ed oltre). Il "diabete mellito tipo 2" è il tipo di diabete che comincia di solito da adulti. Se ha il diabete tipo 2, il pancreas non produce sufficiente insulina o l'organismo non è in grado di usare l'insulina prodotta correttamente. Questo porta ad elevati livelli di zucchero nel sangue. Edistride agisce rimuovendo lo zucchero in eccesso dall'organismo attraverso le urine.

- Edistride è usato se il diabete non può essere controllato con altri medicinali per il diabete, con la dieta e con l'esercizio fisico.
- Il medico può dirle di prendere Edistride da solo se è intollerante alla metformina o insieme ad altri medicinali per trattare il diabete che possono essere un altro medicinale preso per bocca e/o l'insulina somministrata attraverso un'iniezione.

E' importante continuare a seguire i consigli del medico, del farmacista o dell'infermiere sulla dieta e l'esercizio fisico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Edistride

Non prenda Edistride

Se è allergico a dapagliflozin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Edistride e durante il trattamento:

- se ha il diabete di tipo 1 – il tipo di diabete che di solito comincia quando si è giovani, e l'organismo non produce insulina.
- se manifesta rapida perdita di peso, nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza o stanchezza insolita, odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino. Questi sintomi possono essere un segno di chetoacidosi diabetica, un problema causato dal diabete a causa dell'aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, visibile mediante analisi di laboratorio. Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può essere aumentato dal digiuno prolungato, dall'eccessiva assunzione di alcol, dalla disidratazione, dall'improvvisa riduzione della dose di insulina o da un aumentato bisogno di insulina a causa di interventi chirurgici maggiori o malattie gravi.
- se ha problemi renali - il medico può chiederle di prendere un medicinale differente.
- se ha un problema al fegato – il medico può farla iniziare con una dose più bassa.
- se ha avuto in passato una grave malattia al cuore o se ha avuto un ictus.
- se sta prendendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna (anti-ipertensivi) e ha avuto in passato la pressione sanguigna bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite di seguito nel paragrafo **Altri medicinali e Edistride**.
- se ha livelli di glucosio molto alti nel sangue che potrebbero disidratarla (perdita eccessiva di fluidi corporei). Possibili segni di disidratazione sono elencati all'inizio del paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati". Informi il medico prima di iniziare a prendere Edistride se ha uno di questi segni:
- se ha o sviluppa nausea (sensazione di malessere), vomito o febbre o se non è in grado di mangiare o bere. Queste condizioni possono causare disidratazione. Il medico può chiederle di interrompere Edistride fino alla guarigione per prevenire la disidratazione.
- se ha spesso infezioni delle vie urinarie.
- se ha 75 anni di età o oltre, non deve cominciare a prendere Edistride.
- se sta prendendo un altro medicinale per il diabete contenente "pioglitazone" non deve iniziare a prendere Edistride.
- se ha un aumento dei globuli rossi del sangue, confermato dalle analisi.

Come per tutti i pazienti diabetici è importante controllare regolarmente i piedi e rispettare qualsiasi altro consiglio riguardante la cura dei piedi fornito dal personale sanitario.

Se una condizione di cui sopra la riguarda (o non è sicuro) informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Edistride.

Funzionalità renale

I reni devono essere controllati prima di iniziare a prendere e mentre sta prendendo questo medicinale.

Glucosio nelle urine

A causa del meccanismo d'azione di Edistride, le analisi delle urine mostreranno la presenza di zucchero durante il trattamento con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Edistride non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti sotto i 18 anni di età, poiché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Edistride

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Specialmente informi il medico:

- se sta prendendo un medicinale per eliminare acqua dall'organismo (diuretici). Il medico può chiederle di interrompere Edistride. Possibili segni di eccessiva perdita di liquidi corporei sono elencati all'inizio del paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".
- se prende altri medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue come l'insulina o un medicinale a base di "sulfanilurea". Il medico potrebbe ritenere opportuno diminuire la dose di questi altri medicinali per prevenire un abbassamento eccessivo del livello dello zucchero nel sangue (ipoglicemia).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Deve smettere di prendere questo medicinale se si verifica una gravidanza, in quanto Edistride non è raccomandato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza. Chieda al medico come controllare al meglio lo zucchero nel sangue durante la gravidanza.

Informi il medico se vuole allattare o sta allattando prima di prendere questo medicinale. Non usi Edistride se sta allattando al seno. Non è noto se questo medicinale passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Edistride altera in modo trascurabile o nullo la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Prendere questo medicinale con altri medicinali chiamati sulfaniluree o con insulina può causare un abbassamento eccessivo dello zucchero nel sangue (ipoglicemia) che può provocare sintomi come tremore, sudorazione e alterazioni della vista e può compromettere la capacità di guidare e usare macchinari. Non guidi o non usi attrezzi o macchinari se ha capogiri prendendo Edistride.

Edistride contiene lattosio

Edistride contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza a qualche zucchero, contatti il suo medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Edistride

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne

- La dose raccomandata è una compressa da 10 mg ogni giorno.
- Il medico può cominciare con una dose di 5 mg se ha problemi al fegato.
- Il medico le prescriverà la dose adeguata.

Prendendo Edistride

- Deglutisca la compressa intera con mezzo bicchiere di acqua.
- Può prendere la compressa con o senza cibo.
- Può prendere la compressa in qualsiasi momento della giornata. Cerchi comunque di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.

Il medico può prescrivere Edistride insieme a altro/i medicinale/i per abbassare il livello di zucchero nel sangue. Questi possono essere medicinali da prendere per bocca o insulina somministrata tramite iniezione. Si ricordi di prendere questi altri medicinali come le ha detto il medico. Questo la aiuterà ad avere i migliori risultati per la salute.

Dieta ed esercizio fisico

Per controllare il diabete, è comunque necessaria una dieta e l'esercizio fisico anche quando sta prendendo questo medicinale. È quindi importante seguire il consiglio del medico, del farmacista o dell'infermiere riguardo la dieta e l'esercizio fisico. In particolare, se sta seguendo una dieta per il diabete, per controllare il peso, la continui mentre sta prendendo Edistride.

Se prende più Edistride di quanto deve

Se prende più compresse di Edistride di quanto deve, contatti immediatamente il medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé il medicinale.

Se dimentica di prendere Edistride

Se dimentica di prendere una compressa, le azioni da intraprendere dipendono da quanto manca alla dose successiva.

- Se mancano 12 ore o più alla dose successiva, prenda una dose di Edistride non appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Edistride

Non interrompa il trattamento con Edistride senza prima parlarne con il medico. Senza Edistride, lo zucchero nel sangue potrebbe aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di prendere Edistride e consulti un medico il prima possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- perdita eccessiva di liquidi corporei (disidratazione), non comunemente osservata.

Questi sono sintomi di disidratazione:

- bocca molto secca ed appiccicosa, forte sensazione di sete
- sentirsi molto stanchi o assonnati
- urina scarsa o assente
- accelerazione del battito cardiaco.

- infezioni del tratto urinario, comunemente osservate.

Questi sono sintomi di infezione urinaria grave:

- febbre e/o brividi
- sensazione di bruciore quando si urina
- dolore alla schiena o al fianco.

Sebbene sia raro, se vede sangue nell'urina contatti il medico immediatamente.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

- chetoacidosi diabetica, che si verifica raramente (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)

Questi sono i sintomi della chetoacidosi diabetica (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"):

- livelli aumentati di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco
- sete eccessiva
- respiro veloce e profondo
- confusione

- insolita sonnolenza o stanchezza
- odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore.

Questo si può verificare indipendentemente dai livelli di zucchero nel sangue. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con Forxiga temporaneamente o definitivamente.

Contatti il medico il più presto possibile se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- livelli bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia) – quando prende questo medicinale con la sulfanilurea o l’insulina.

Questi sono sintomi di un basso livello di zucchero nel sangue:

- tremore, sudorazione, forte sensazione di ansia, accelerazione del battito cardiaco
- sensazione di fame, mal di testa, alterazione della vista
- cambiamento dell’umore o sensazione di confusione.

Il medico le dirà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e cosa fare se compare qualcuno dei sintomi qui sopra elencati.

Altri effetti indesiderati quando prende Edistride:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- infezioni genitali (mughetto) al pene o alla vagina (i segni possono includere irritazione, prurito, secrezione anomala o odore insolito)
- dolore alla schiena
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- alterazione della quantità di colesterolo o di grassi nel sangue (vista dagli esami del sangue)
- aumento dell’ematocrito (la percentuale del volume di sangue occupato da cellule)
- capogiri

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- sete
- costipazione
- svegliarsi durante la notte per urinare
- bocca secca
- perdita di peso
- alterazione negli esami di laboratorio (per esempio creatinina o urea)
- riduzione della funzione dei reni

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Edistride

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo “Scad”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Edistride

- Il principio attivo è dapagliflozin.
Ogni compressa rivestita con film (compressa) di Edistride 5 mg contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalenti a 5 mg di dapagliflozin.
Ogni compressa rivestita con film (compressa) di Edistride 10 mg contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalenti a 10 mg di dapagliflozin.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460i), lattosio anidro (vedere la sezione 2 Edistride "contiene lattosio"), crospovidone (E1202), diossido di silicio (E551), magnesio stearato (E470b).
 - Film di rivestimento: polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco (E553b), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Edistride e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film di Edistride da 5 mg sono di colore giallo, rotonde con diametro di 0,7 cm. Hanno stampato su un lato "5" e "1427" sull'altro lato.
- Le compresse rivestite con film di Edistride da 10 mg sono di colore giallo, a forma di diamante con una diagonale approssimativamente di 1,1 x 0,8 cm. Hanno stampato su un lato "10" e "1428" sull'altro lato.

Edistride 5 mg e Edistride 10 mg compresse è disponibile in blister di alluminio in confezioni da 14, 28 o 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzato non perforato e 30x1 o 90x1 compresse rivestite con film in blister perforato monodose.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

Laboratorio Tau, S. A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Slovenija

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

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) vengono utilizzati con la dieta e l'esercizio fisico nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, da soli o in combinazione con altri medicinali per il diabete.

Nel marzo 2016 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di canagliflozin ha informato l'EMA che, secondo lo studio clinico in corso (CANVAS) sugli eventi cardiovascolari (CV), sponsorizzato dal titolare stesso, è stato registrato un aumento di circa il doppio delle amputazioni di arti inferiori nei soggetti trattati con canagliflozin in confronto al placebo. Inoltre, da un'analisi dello studio renale in corso (CANVAS-R) con una popolazione analoga a quella dello studio CANVAS, è emerso uno squilibrio numerico per quanto riguarda i casi di amputazione.

Oltre alle informazioni ricevute dall'EMA, il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) per gli studi CANVAS e CANVAS-R, che ha accesso a tutti i dati sulla sicurezza e sugli esiti CV dopo il loro smascheramento, ha raccomandato di proseguire lo studio, di intervenire per ridurre al minimo questo rischio potenziale e di informare adeguatamente i partecipanti in merito a tale rischio.

La Commissione europea (CE) ha avviato una procedura a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del 15 aprile 2016; è stato richiesto al PRAC di valutare l'impatto sul rapporto rischi-benefici per i prodotti medicinali contenenti canagliflozin, al fine di stabilire se si tratti di un problema che riguarda anche gli altri medicinali della stessa classe, e di formulare una raccomandazione entro il 31 marzo 2017 che indichi se le autorizzazioni pertinenti all'immissione in commercio vadano mantenute, modificate, sospese o revocate e se sia necessario adottare misure provvisorie per garantire l'uso sicuro ed efficace di tali medicinali.

Il 2 maggio 2016 è stata divulgata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per informarli che, in una sperimentazione clinica con canagliflozin, è stata riscontrata un'incidenza due volte maggiore di amputazione degli arti inferiori (riguardanti principalmente le dita dei piedi); è stata inoltre sottolineata l'importanza della cura preventiva di routine del piede da raccomandare ai pazienti. La comunicazione invitava inoltre gli operatori sanitari a prendere in considerazione la sospensione del trattamento per i pazienti che sviluppano eventi prodromici all'amputazione.

Inoltre, secondo il PRAC non si può escludere un effetto di classe poiché tutti gli inibitori del SGLT2 presentano lo stesso meccanismo d'azione, non è noto il potenziale meccanismo che provoca un aumento del rischio di amputazione e, al momento, non è possibile individuare una causa sottostante specifica per i soli medicinali contenenti canagliflozin. Di conseguenza, il 6 luglio 2016 la CE ha richiesto di estendere la procedura attuale a tutti i prodotti autorizzati appartenenti alla classe degli inibitori del SGLT2.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Dopo aver tenuto conto di tutti i dati disponibili, il PRAC era del parere che i dati in aumento sulle amputazioni negli studi CANVAS e CANVAS-R confermassero un incremento del rischio di amputazione per quanto riguarda canagliflozin; è improbabile che la differenza tra il rischio riscontrato con canagliflozin e quello riscontrato con il placebo sia un caso fortuito. Il PRAC ritiene inoltre che i dati riguardanti i casi di amputazione emersi dalle sperimentazioni cliniche e dai controlli successivi all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dapagliflozin ed empagliflozin non siano disponibili in egual misura rispetto ai medicinali contenenti canagliflozin o che si siano verificate alcune limitazioni nella raccolta dei dati.

Il PRAC considera altresì che non sia attualmente possibile individuare una causa sottostante per gli squilibri osservati in merito al rischio di amputazione, che sarebbe specificamente attribuibile ai

medicinali contenenti canagliflozin e non agli altri prodotti della classe. Tutti i medicinali della classe presentano infatti lo stesso meccanismo d'azione e non è stato confermato un meccanismo sottostante specifico per canagliflozin. Pertanto, non è ancora chiaro il meccanismo d'azione che permetterebbe di capire quali pazienti siano a rischio.

Il PRAC ha osservato che, finora, l'aumento del rischio di amputazione è emerso soltanto con canagliflozin, ma è ancora in corso un ampio studio degli esiti cardiovascolari (DECLARE) relativo a dapagliflozin e non sono stati individuati sistematicamente casi di amputazione nel vasto studio (concluso) sugli esiti cardiovascolari condotto con empagliflozin (EMPA-REG). Per tale motivo non è possibile stabilire allo stato attuale se l'aumento del rischio di amputazione sia o non sia un effetto di classe.

Ne consegue che, dopo aver preso in considerazione tutti i dati presentati e alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei prodotti sopra elencati rimane favorevole, ma ha affermato che sono giustificate tanto le modifiche apportate alle informazioni sul prodotto di tutti gli inibitori del SGLT2 autorizzati che forniscono ulteriori ragguagli sul rischio di amputazione degli arti inferiori quanto le ulteriori attività di farmacovigilanza che devono riflettersi nell'RMP (piano di gestione del rischio). Si prevede che gli studi CANVAS e CANVAS-R e gli studi CREDENCE e DECLARE saranno completati rispettivamente nel 2017 e nel 2020. Dopo lo smascheramento, l'analisi finale di questi studi offrirà ulteriori informazioni sul rapporto rischi-benefici degli inibitori del SGLT2, in particolare per quanto riguarda il rischio di amputazioni degli arti inferiori.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per i prodotti elencati nell'allegato A;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione al rischio di amputazione degli arti inferiori nei pazienti trattati con gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) per il diabete mellito di tipo 2;
- il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili sull'amputazione nelle sperimentazioni CANVAS e CANVAS-R confermassero che il trattamento con canagliflozin potesse contribuire ad accrescere il rischio di amputazione degli arti inferiori, in particolare delle dita dei piedi;
- il PRAC è inoltre del parere che non sia ancora chiaramente individuabile un meccanismo d'azione che permetta di capire quali siano i pazienti a rischio;
- il PRAC ritiene che attualmente non sia possibile individuare una causa sottostante per gli squilibri osservati in merito al rischio di amputazione, che sarebbe specificamente attribuibile ai medicinali contenenti canagliflozin e non agli altri prodotti della classe;
- il PRAC ha osservato che i dati relativi ai casi di amputazione emersi dalle sperimentazioni cliniche e dai controlli successivi all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dapagliflozin ed empagliflozin non sono disponibili in egual misura rispetto ai medicinali contenenti canagliflozin o che si sono verificate alcune limitazioni nella raccolta dei dati relativi a tali casi;
- pertanto, il PRAC ha ritenuto che il rischio possa costituire un possibile effetto di classe;
- poiché non è stato possibile individuare fattori di rischio specifici, a parte i fattori generali di rischio di amputazione che contribuiscono potenzialmente a tali casi, il PRAC ha

raccomandato di fornire ai pazienti consigli generali per prevenire l'amputazione, come una cura preventiva di routine del piede e il mantenimento di un'adeguata idratazione;

- il PRAC è dunque dell'avviso che le informazioni sul prodotto debbano menzionare il rischio di amputazione degli arti inferiori per tutti i prodotti elencati nell'allegato A, con un'avvertenza rivolta agli operatori sanitari e ai pazienti che sottolinei l'importanza della cura preventiva di routine del piede. L'avvertenza riguardante canagliflozin comprende anche un invito a prendere in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento per i pazienti che sviluppano eventi prodromici all'amputazione. In relazione a canagliflozin, la menzione del rischio di amputazioni degli arti inferiori (principalmente le dita dei piedi) è stata inclusa fra le reazioni avverse nelle informazioni sul prodotto;
- il PRAC ritiene inoltre che sia necessario raccogliere informazioni supplementari sui casi di amputazione attraverso moduli di segnalazione adeguati per le sperimentazioni cliniche, questionari di follow-up per l'esperienza successiva all'immissione in commercio, il ricorso agli elenchi comuni di termini standard di MedDRA per eventi prodromici all'amputazione e meta-analisi appropriate di grandi studi, inclusi quelli sugli esiti cardiovascolari. Tutti i piani di gestione del rischio devono essere aggiornati di conseguenza con un'opportuna variazione da presentare al più tardi entro un mese dalla decisione della Commissione europea.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei medicinali contenenti inibitori del SGLT2 identificati nell'allegato A rimane favorevole, purché siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e siano garantite ulteriori attività di farmacovigilanza che devono riflettersi nell'RMP.

Il PRAC ha quindi raccomandato, in quanto giustificata, la variazione delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali sopra elencati di cui all'allegato A, per i quali si riportano nell'allegato III alla raccomandazione del PRAC i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi-benefici resti favorevole per Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.