

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita
Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola ta' 5 mg fiha 25 mg ta' lactose.

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola ta' 10 mg fiha 50 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, konvessi miż-żewġ naħat, tondi b'dijametru ta' 0.7 cm, miksijin b'rita b'"5" imnaqqax fuq naħa u "1427" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, konvessi miż-żewġ naħat, forma ta' djamant bi dijagonali ta' madwar 1.1 x 0.8 cm, miksijin b'rita b'"10" imnaqqax fuq naħa u "1428" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dijabete mellitus tat-tip 2

Edistride huwa indikat f'adulti u tfal li għandhom 10 snin u aktar għall-kura ta' dijabete mellitus tat-tip 2 mhux ikkontrollata biżżejjed bħala zieda mad-dieta u mal-eżerċizzju

- bħala monoterapija meta metformin huwa meqjus mhux xieraq minħabba nuqqas ta' tolleranza.
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete tat-tip 2.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjoni ta' terapiji, effetti fuq il-kontroll glicemiku, avvenimenti kardjovaskulari u tal-kliewi, u l-popolazzjonijiet li ġew studjati, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1.

Insuffiċjenza tal-qalb

Edistride huwa indikat f'adulti għall-kura ta' insuffiċjenza sintomatika kronika tal-qalb.

Mard kroniku tal-kliewi

Edistride huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' mard kroniku tal-kliewi.

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pozoloġija

Dijabete mellitus tat-tip 2

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum.

Meta dapagliflozin jintuża flimkien mal-insulina jew sustanza li tikkawża l-ħelsien tal-insulina, bħal sulphonylurea, doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża l-ħelsien tal-insulina għandu jitqies sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Insuffiċjenza tal-qalb

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum.

Mard kroniku tal-kliewi

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar fi żmien 12-il siegħa mid-doża maqbuża. Inkella, id-doża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-ħin tas-soltu. M'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ tibdil fid-doża abbażi tal-funzjoni tal-kliewi.

Minħabba l-esperjenza limitata, mhux rakkomandat li jinbeda trattament b'dapagliflozin f'pazjenti b'GFR < 25 mL/min.

F'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2, l-effikaċja ta' dapagliflozin li jbaxxi l-glucose tonqos meta r-rata tal-filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) tkun < 45 mL/min u x'aktarx li tkun nieqsa f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Għalhekk, jekk il-GFR taqa' taħt 45 mL/min, għandu jiġi kkunsidrat trattament addizzjonali li jbaxxi l-glucose f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku ulterjuri (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ tibdil fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, doża tal-bidu ta' 5 mg hija rakkomandata. Jekk tkun tollerata sew, id-doża tista' tiżdied għal 10 mg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Mhux rakkomandat tibdil fid-doża ibbażat fuq l-età.

Popolazzjoni pedjatrika

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għall-kura tad-dijabete mellitus tat-tip 2 fi tfal li għandhom 10 snin u aktar (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemm l-ebda data disponibbli għal tfal li għandhom inqas minn 10 snin.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb jew għall-kura ta' mard kroniku tal-kliewi fit-tfal ta' < 18-il sena ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Edistride jista' jittiehed mill-ħalq darba kuljum fi kwalunkwe hin tal-gurnata mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelaw sħaħ.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Dapagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 1 (ara "Ketoacidozi dijabetika" fis-sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Minħabba l-esperjenza limitata, mhux rakkomandat li jinbeda trattament b' dapagliflozin f'pazjenti b' GFR < 25 mL/min.

L-effikaċja ta' dapagliflozin li jbaxxi l-glucose tiddependi fuq il-funzjoni renali, u tonqos f'pazjenti b' GFR < 45 mL/min u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. (ara sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).

Fi studju wiehed f'pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 b'indeboliment renali moderat (GFR < 60 mL/min), proporzjon oghla ta' pazjenti kkurati b' dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' zieda tal-kreatinina, phosphorous, ormon tal-paratirojde (PTH) u pressjoni baxxa, meta mqabbla mal-plaċebo.

Indeboliment epatiku

Hemm esperjenza limitata fi studji kliniċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku. L-esponiment għal dapagliflozin jiżjed f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Użu f'pazjenti li jkollhom riskju li l-volum jonqos u/jew pressjoni baxxa

Minħabba l-mod ta' kif jaħdem, dapagliflozin iżid id-dijuresi li tista' twassal għat-tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demmi li għie osservat fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Dan jista' jkun aktar qawwi f'pazjenti li jkollhom konċentrazzjonijiet tal-glukows fid-demmi għoljin sħafna.

Għandha ssir kawtela f'pazjenti li l-waqa' tal-pressjoni tad-demmi b' dapagliflozin tista' tkun ta' riskju, bħal pazjenti b'terapija kontra l-pressjoni għolja li fil-passat kellhom pressjoni baxxa jew pazjenti anzjani.

F'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis tal-volum (eż. mard gastrointestinali), monitoraġġ bir-reqqa tal-istat tal-volum (eż. eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demmi, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit u tal-elettroliti) huwa rakkomandat. Interruzzjoni temporanja tal-kura b' dapagliflozin hija rakkomandata f'pazjenti li jiżviluppaw nuqqas ta' volum sakemm in-nuqqas jiġi ikkoreġut (ara sezzjoni 4.8).

Ketoacidozi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoacidozi dijabetika (DKA), inklużi każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2), inkluż dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-*glucose* fid-demm, inqas minn 14 mmol/L (250 mg/dL).

Ir-riskju ta' ketoacidozi dijabetika għandu jitqies fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal dardir, rimettar, anorexja, uġiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tieħu nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu jew ngħas. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħħu, irrispettivament mil-livell tal-*glucose* fid-demm.

F'pazjenti fejn hemm suspett jew dijanjożi tad-DKA, il-kura b'dapagliflozin għandha titwaqqaf minnufih.

Il-kura għandha tiġi interrotta f'pazjenti li jiġu rikoverati l-isptar għal proċeduri kirurġiċi maġġuri jew mard mediku serju akut. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-demm huwa ppreferut mill-awrina. Il-kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda meta l-valuri tal-ketone jkunu normali u l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

Qabel jinbeda dapagliflozin, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidozi.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' DKA jinkludu pazjenti b'riżerva baxxa tal-funzjoni taċ-ċellula beta (eż. pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'C-peptide baxx jew dijabete awtoimmuni moħbija fl-adulti (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal teħid ristrett tal-ikel jew b'deidrizzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dożi tal-insulina huma mnaqqsa u pazjenti b'żieda fir-rekwiziti tal-insulina minħabba mard mediku akut, kirurġija jew abbuż mill-alkoħol. L-inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' kura bl-inibitur SGLT2 f'pazjenti li qed jesperjenzaw DKA waqt li jkunu fuq kura bl-inibitur SGLT2 mhuwiex rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat u riżolt fattur preċipitanti ċar ieħor.

Fi studji tad-dijabete mellitus tat-tip 1 b'dapagliflozin, DKA ġiet irrappurtata bi frekwenza komuni. Dapagliflozin m'għandux jintuża għall-kura ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' faxxite nekrotizzanti tal-perinew (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier) f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2 (ara sezzjoni 4.8). Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurġiku urġenti u kura bl-antibijotiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ifittxu attenzjoni medika jekk jesperjenzaw kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġħ, sensitività, eritema jew nefha fil-parti ġenitali jew perineali, b'deni jew għeja. Kun af li tista' tidher infezzjoni urogenitali jew jista' jidher axxess perineali qabel faxxite nekrotizzanti. Jekk tiġi suspettata kankrena ta' Fournier, Edistride għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura minnufih (li tinkludi antibijotiċi u tneħħija kirurġika).

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina

L-eskrezzjoni ta' glukows mal-awrina tista' tkun assoċjata maż-żieda tar-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, għalhekk, interruzzjoni temporanja ta' dapagliflozin għandha titqies waqt il-kura ta' pajilonefrite jew urosepsi.

Anzjani (≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jista' jkollhom riskju akbar ta' tnaqqis tal-volum u għandhom probabilità akbar li jkunu kkurati b'dijuretiċi.

Pazjenti anzjani jkollhom probabilità akbar li jkollhom funzjoni renali indebolita, u jew li jkunu se jiġu ikkurati bi prodotti mediċinali għall-pessjoni għolja jistgħu jikkawżaw bidliet fil-funzjoni renali bħal inibituri tal-angiotensin-converting enzyme (ACE-I) u inblukkaturi tar-riċettur tat-tip 1 għal angiotensin II (ARB). L-istess rakkomandazzjonijiet għall-funzjoni renali japplikaw għall-pazjenti anzjani kif ukoll għall-pazjenti kollha (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Insuffiċjenza kardijaka

L-esperjenza b'dapagliflozin fl-NYHA ta' klassi IV hija limitata.

Kardjomijopatija infiltrattiva

Il-pazjenti b'kardjomijopatija infiltrattiva ma għewx studajti.

Mard kroniku tal-kliewi

M'hemm l-ebda esperjenza b'dapagliflozin għat-trattament ta' mard kroniku tal-kliewi f'pazjenti mingħajr dijabete li għandhom albuminurja. Il-pazjenti b'albuminurja jistgħu jibbenifikaw aktar minn trattament b'dapagliflozin.

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riġlejn

Fi studji kliniċi fit-tul, għet osservata zieda fil-każijiet ta' amputazzjoni tal-parti t'isfel tar-riġlejn (primarjament is-saba' l-kbir tas-sieq) f'dijabete mellitus tat-tip 2 ma' inibituri SGLT2. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixxi effett ta' klassi. Huwa importanti li l-pazjenti bid-dijabete jiġu rakkomandati fuq kura tas-saqajn preventiva ta' rutina.

Estimi tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mekkanizmu ta' kif jaħdem, pazjenti li jkunu qed jieħdu dapagliflozin se jiġihom test pożittiv għal glukows fl-awrina tagħhom.

Lactose

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' lactase totali jew malassorbiment tal-glukows-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

Dapagliflozin jista' jżid mal-effett diuretiku ta' thiazide u diuretiki loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidrazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Insulina u sustanzi li jikkawżaw il-helsien tal-insulina

Insulina u sustanzi li jikkawżaw il-helsien tal-insulina, bħal sulphonylureas, jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina jista' jkun meħtieġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw f'tahlita ma' dapagliflozin f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Il-metaboliżmu ewlieni ta' dapagliflozin huwa permezz ta' konjugazzjoni tal-glucuronide medjat bil-UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la inibixxa cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u l-anqas ikkawża l-induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għalhekk, dapagliflozin mhux mistenni li jibdel il-clearance metabolika ta' prodotti mediċinali oħra li jingħataw fl-istess hin li jiġu metabolizzati minn dawn l-enzimi.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq dapagliflozin

Studji dwar interazzjoni li saru f'individwi b'saħħithom, permezz ta' mudell b'doża waħda, jindikaw li l-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma tiġix mibdula b'metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, jew simvastatin.

Wara li dapagliflozin ngħata flimkien ma' rifampicin (induttur ta' varji trasportaturi attivi u metabolizzatur tal-mediċina), tnaqqis ta' 22% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin (AUC) deher, iżda ma kienx hemm sinifikat kliniku fuq l-eskrezzjoni ta' glukows fuq 24-siegħa. Mhux rakkomandat tibdil fid-doża. Effett ta' rilevanza klinika b'induttori oħrajn (eż carbamazepin, phenytoin, phenobarbital) mhux mistenni.

Wara l-ghotja ta' dapagliflozin flimkien ma' mefenamic acid (inibitur ta' UGT1A9), zieda ta' 55% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin deher, iżda ma' kienx hemm effett ta' sinifikat kliniku fuq l-eskrezzjoni tal-glukows mal-awrina fuq 24-siegħa. Mhux rakkomandat tibdil fid-doża

Effett ta' dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Dapagliflozin jista' jżid l-eliminazzjoni tal-lithium mill-kliewi u jnaqqas il-livelli tal-lithium fid-demm. Il-koncentrazzjoni tal-lithium fis-serum għandha tiġi mmonitorjata aktar ta' spiss wara l-bidu ta' dapagliflozin u l-bidliet fid-doża. Jekk jogħġbok irreferi lill-pazjent għand it-tabib li ppreskriva l-lithium sabiex jimmonitorja l-koncentrazzjoni tal-lithium fis-serum.

Fi studji ta' interazzjoni li saru f'individwi b'saħħithom, l-aktar permezz ta' mudell b'doża waħda, dapagliflozin ma bidilx il-farmakokinetika ta' metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (sottostrat ta' P-gp) jew warfarin (S-warfarin, sottostrat ta' CYP2C9), jew l-effetti kontra l-koagulazzjoni ta' warfarina hekk kif imkejjel mill-INR. Tahlita ta' doża waħda ta' dapagliflozin 20 mg u simvastatin (sottostrat ta' CYP3A4) wasslet għal zieda ta' 19% fl-AUC ta' simvastatin u 31% zieda fl-AUC ta' aċidu ta' simvastatin. Iż-zieda ta' esponimenti ta' simvastatin u aċidu ta' simvastatin mhumiex meqjusa klinikament rilevanti.

Interferenza ma' assaġġ ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Il-monitoraġġ tal-kontroll glicemiku b'assaġġ ta' 1,5-AG mhuwiex irrakkomandat peress li r-riżultati mkejla ta' 1,5-AG mhumiex affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jieħdu inibituri SGLT2. Huwa rrakkomandat l-użu ta' metodi alternattivi biex timmonitorja l-kontroll glicemiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta mill-użu ta' dapagliflozin f'nisa waqt it-tqala. Studji fil-firien urew tossiċità fil-kilwa waqt li tkun qed tiżviluppa fil-perijodu li jikkorrispondi għat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala fil-

bniedem (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-użu ta' dapagliflozin mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala.

Meta jsir magħruf li hemm tqala, il-kura b' dapagliflozin għandha titwaqqaf.

Treddigh

Mhux magħruf jekk dapagliflozin u/jew il-metaboli tiegħu joħroġux mal-ħalib tal-mara. Dejta farmakokinetika/tossikoloġika li hemm mill-annimali wrew li l-eskrezzjoni ta' dapagliflozin/metaboli fil-ħalib, kif ukoll effetti medjati b' mod farmakoloġiku fil-wild li kienu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Dapagliflozin m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' dapagliflozin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Fil-firien ta' sess maskili u femminili, dapagliflozin ma wera l-ebda effetti fuq il-fertilità bi kwalunkwe doża li ġiet eżaminata.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Edistride m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avzati dwar ir-rsikju ta' ipoglicemija meta dapagliflozin jintuża flimkien ma' sulphonylurea jew insulina u li sturdament huwa reazzjoni avversa osservata b' dapagliflozin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

Fl-istudji kliniċi fid-dijabete tat-tip 2, aktar minn 15,000 pazjent ġew ikkurati b' dapagliflozin.

Il-valutazzjoni primarja tas-sigurtà u t-tollerabbiltà sar f' analiżi kollettiva speċifikata minn qabel ta' 13-il studju ta' perjodu qasir (sa 24 ġimgħa) ikkontrollat bil-plaċebo b' 2,360 individwu kkurati b' dapagliflozin 10 mg u 2,295 kienu bi plaċebo.

Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari b' dapagliflozin f' dijabete mellitus tat-tip 2 (l-istudju DECLARE, ara sezzjoni 5.1), 8,574 pazjent irċievew dapagliflozin 10 mg u 8,569 irċievew plaċebo għal żmien medjan ta' esponiment ta' 48 xahar. B' kollox, kien hemm 30,623 sena ta' pazjent ta' esponiment għal dapagliflozin.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni fl-istudji kliniċi kienu infezzjonijiet ġenitali.

Insuffiċjenza tal-qalb

Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari b' dapagliflozin f' pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni mnaqqsa ta' ħruġ 'il barra (l-istudju DAPA-HF), 2,368 pazjent ġew ikkurati b' dapagliflozin 10 mg u 2,368 pazjent bil-plaċebo għal żmien ta' esponiment medjan ta' 18-il xahar. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete, u pazjenti b' eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m². Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari b' dapagliflozin f' pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni ta' ħruġ 'il barra ventrikolari tax-xellug $> 40\%$ (DELIVER), 3,126 pazjent ġew ittrattati b' dapagliflozin 10 mg u 3,127 pazjent bil-plaċebo għal żmien ta' esponiment medju ta' 27 xahar. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete, u pazjenti b' eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m².

Il-profil tas-sigurtà globali ta' dapagliflozin f' pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' dapagliflozin.

Mard kroniku tal-kliewi

Fl-istudju tal-eżitu tal-kliewi b'dapagliflozin f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi (DAPA-CKD), 2,149 pazjent ġew ittrattati b'dapagliflozin 10 mg u 2,149 pazjent bi placebo għal żmien medjan ta' esponiment ta' 27 xahar. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete, b'eGFR ≥ 25 sa ≤ 75 mL/min/1.73 m², u albuminurja (proporzjon ta' albumina kreatinina fl-awrina [UACR] ≥ 200 u ≤ 5000 mg/g). It-trattament kompli jekk l-eGFR waqgħet għal livelli taħt 25 mL/min/1.73 m².

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' dapagliflozin f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' dapagliflozin.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li ġejjin kienu identifikati jew suspettati fl-istudji kkontrollati bi placebo u f'sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ebda minnhom ma kienu meqjusa relatati mal-medicina. Reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt huma klassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistema tal-organi (SOC). Il-kategoriji tal-frekwenza huma skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistema tal-organi	Komuni hafna	Komuni*	Mhux Komuni**	Rari	Rari hafna	
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati ^{*,a,b} Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina ^{*,a,c}	Infezzjoni fungali**		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier) ^{a,h}	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u nutritazzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' SU jew insulina) ^a		Jonqos il-volum ^{a,d} Għatx**	ketoacidożi dijabatika (meta jintuża f'dijabete mellitus tat-tip 2) ^{a,h,j}		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament				
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			Stitikezza** Halq xott**			
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Raxx ⁱ			Anġjoedema	
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i>		Ugħigh fid-dahar*				
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{*,c}	Nokturja**			Nefrite tubulointersti zjali
<i>Disturbi fis-</i>			Prurite			

<i>sistema riproduttiva u fis-sider</i>			vulvovaginali ** Prurite ġenitali**			
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit ^f Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi waqt il-kura inizjali ^a Dislipidemja ^g	Żieda tal-kreatinina fid-demm waqt il-kura inizjali ^{**a} Żieda tal-urea fid-demm ^{**} Tnaqqis fil-piż ^{**}			

^aAra is-sottosezzjoni korrispondenti hawn taht għal aktar informazzjoni.

^bVulvovaginite, balanite u infezzjonijiet relatati jinkludu, eż. iżda mhumiex limitati, għat-termini preferiti definiti minn qabel, infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni fil-vagina, balanite, infezzjoni ġenitali tal-fungu, kandidijasi vulvovaginali, vulvovaginite, balanite kandida, kandidijasi ġenitali, infezzjoni ġenitali, infezzjoni ġenital fl-irġiel, infezzjoni tal-pene, vulvite, vaginite batterika, axcess fil-vulva.

^cInfezzjoni tal-passaġġ urinarju tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin, elenkati f'ordni skont il-frekwenza rrapportata: infezzjoni fil-passaġġ urinarju, ċistite, infezzjoni tal-passaġġ urinarju b'Escherichia, infezzjoni tal-passaġġ ġenitourinarju, pajelonefrite, trigonite, uretrite, infezzjoni tal-kliewi u prostatite.

^dTnaqqis fil-volum jinkludi it-termini definiti minn qabel: eż deidratazzjoni, ipovolumja, pressjoni baxxa.

^ePoliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, zieda fil-produzzjoni tal-awrina.

^fIl-bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.30% għal 10 mg dapagliflozin kontra -0.33% għal placebo. Valuri tal-ematokrit >55% ġew irrapportati f' 1.3% tal-individwi kkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' 0.4% tal-individwi fuq placebo

^gIl-bidla medja perċentwali mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' placebo, rispettivament, kienet: kolesteroli totali 2.5% kontra 0.0%; kolesteroli HDL 6.0% kontra 2.7%; kolesteroli LDL 2.9% kontra -1.0%; trigliceridi -2.7% kontra -0.7%.

^hAra sezzjoni 4.4

ⁱPermezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ġiet identifikata reazzjoni avversa. Raxx jinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin, elenkati skont il-frekwenza fi studji kliniċi: raxx, raxx ġeneralizzat, raxx pruritiku, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx pustulari, raxx vexxikulari, u raxx erematuż. Fi studji kliniċi attivi u kkontrollati bi placebo (dapagliflozin, N=5936, Kull kontroll, N=3403), il-frekwenza tar-raxx kienet simili għal dapagliflozin (1.4%) u kull kontroll (1.4%), rispettivament.

^jIrrappurtata fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (DECLARE). Il-frekwenza hija bbażata fuq rata annwali.

*Irrapportati f'≥ 2% tal-individwi u ≥ 1% aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo.

**Irrapportati mill-investigaturi bħala possibbilment relatati, probabbilment relatati jew relatati mal-kura tal-istudju u rrapportati f'≥ 0.2 % tal-individwi u ≥ 0.1% iktar u mill-inqas 3 individwi iktar ittrattati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' placebo.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati kienu rrapportati f'5.5% u 0.6% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Fil-parti l-kbira, l-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati, u l-individwi kellhom rispons għal kors tal-bidu b'kura standard u rarament wasslu għat-twaqqif mil-kura b'dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u placebo, rispettivament), u individwi li kellhom dawn l-infezzjonijiet fil-passat kellhom aktar probabbiltà li jerggħu jkollhom infezzjoni.

Fl-istudju DECLARE, in-numri ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet ġenitali kienu ftit u bbilanċjati. 2 pazjenti f'kull wiehed mill-gruppi ta' dapagliflozin u placebo.

Fl-istudju DAPA-HF, l-ebda pazjent ma rrapporta avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet ġenitali fil-grupp ta' dapagliflozin u wiehed fil-grupp tal-placebo. Kien hemm 7 (0.3%) pazjenti b'avvenimenti

avversi li wasslu għal twaqqif minhabba infezzjonijiet ġenitali fil-grupp ta' dapagliflozin u l-ebda fil-grupp tal-plaċebo. Fl-istudju DELIVER, pazjent wiehed (< 0.1%) f'kull grupp ta' trattament irrapporta avveniment avvers serju ta' infezzjonijiet ġenitali. Kien hemm 3 (0.1 %) pazjenti b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minhabba infezzjonijiet ġenitali fil-grupp ta' dapagliflozin u l-ebda fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju DAPA-CKD, kien hemm 3 (0.1%) pazjenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet ġenitali fil-grupp ta' dapagliflozin u l-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo. Kien hemm 3 (0.1%) pazjenti b'avvenimenti avversi li wasslu għat-twaqqif minhabba infezzjonijiet ġenitali fil-grupp ta' dapagliflozin u l-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo. Ma ġewx irrappurtati avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet ġenitali jew avvenimenti avversi li wasslu għat-twaqqif minhabba infezzjonijiet ġenitali għal xi pazjent minghajr dijabete.

Flaxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

Ġew irrappurtati każijiet ta' kankrena ta' Fournier wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jiehdu inibituri ta' SGLT2, inkluż dapagliflozin (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju DECLARE bi 17,160 pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u żmien ta' esponiment medjan ta' 48 xahar, ġie rrapportat total ta' 6 każijiet ta' kankrena ta' Fournier, wiehed fil-grupp ikkurat b'dapagliflozin u 5 fil-grupp ikkurat bi plaċebo.

Ipoglicemija

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija ta' sfont li ntużat fl-istudji kliniċi f'dijabete mellitus.

Għal studji ta' dapagliflozin f' monoterapija, bħala sustanza miżjuda ma' metformin jew bħala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew minghajr metformin), il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili (< 5%) bejn il-gruppi ta' kura, inkluż il-plaċebo sa 102 ġimgħat ta' kura. Fost l-istudji kollha, episodji maġġuri ta' ipoglicemija kienu mhux komuni u jitqabblu bejn il-gruppi kkurati b'dapagliflozin jew plaċebo. Studji fejn ġew miżjuda terapiji b'sulphonylurea u terapiji b'insulina kellhom rati oġhla ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.5).

Fi studju fejn ġie miżjud glimpiride, fil-ġimgħat 24 u 48, episodji minuri ta' ipoglicemija kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ikkurat b'dapagliflozin 10 mg ma' glimpiride (6.0% u 7.9% rispettivament) milli fil-grupp bi plaċebo ma' glimpiride (2.1% u 2.1% rispettivament).

Fi studju fejn ġie miżjud mal-insulina, ġew irrappurtati episodji ta' ipoglicemija maġġuri f'0.5% u f'1.0% tas-suġġetti kkurati b'dapagliflozin 10 mg miżjud mal-insulina f' ġimgħa 24 u 104 rispettivament u f'0.5% tas-suġġetti kkurati ma' gruppi ta' plaċebo miżjud mal-insulina f' ġimgħat 24 u 104. F' ġimgħat 24 u 104, ġew irrappurtati episodji minuri ta' ipoglicemija, rispettivament, f'40.3% u 53.1% tas-suġġetti li rċievew dapagliflozin 10 mg flimkien mal-insulina u f'34.0% u f'41.6% tas-suġġetti li rċievew flimkien mal-insulina.

Fi studju fejn ġie miżjud ma' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimgħa, ma ġie rrapportat l-ebda episodju ta' ipoglicemija maġġuri. Ġew irrappurtati episodji minuri ta' ipoglicemija fi 12.8% tal-pazjenti li rċievew dapagliflozin 10 mg flimkien ma' metformin u sulphonylurea u fi 3.7% tal-pazjenti li rċievew plaċebo flimkien ma' metformin u sulphonylurea.

Fl-istudju DECLARE, ma ġie osservat l-ebda riskju miżjud ta' ipoglicemija maġġuri b'terapija b'dapagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo. Ġew irrappurtati avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija fi 58 (0.7%) pazjent ikkurat b'dapagliflozin u 83 (1.0%) pazjent ikkurat bi plaċebo.

Fl-istudju DAPA-HF, ġew irrappurtati avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija f'4 (0.2%) pazjenti kemm fil-grupp ta' kura b'dapagliflozin kif ukoll bil-plaċebo. Fl-istudju DELIVER, ġew irrappurtati avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija f'6 (0.2 %) pazjenti fil-grupp ta' dapagliflozin u 7 (0.2 %) fil-grupp tal-plaċebo. Avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija kienu ġew osservati biss f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2.

Fl-istudju DAKA-CPD, ġew irrappurtati avvenimenti ewlenin ta' ipoglicemija f' 14 (0.7%)-il pazjent fil-grupp ta' dapagliflozin u 28 (1.3%) pazjent fil-grupp tal-plaċebo u ġew osservati biss f' pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2.

Tnaqqis tal-volum

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, reazzjonijiet li jissuġġerixxu tnaqqis tal-volum (inklużi rapporti ta' deidratazzjoni, ipovolumja jew pressjoni baxxa) kienu irrappurtati f' 1.1% u 0.7% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u l-plaċebo, rispettivament; reazzjonijiet serji seħħew f' < 0.2% tal-individwi u kienu bilanċati bejn dapagliflozin 10 mg u l-plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju DECLARE, in-numri ta' pazjenti b' avvenimenti li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura: 213 (2.5%) u 207 (2.4%) fil-gruppi ta' dapagliflozin u plaċebo, rispettivament. Ġew irrappurtati avvenimenti avversi serji f' 81 (0.9%) u 70 (0.8%) fil-grupp ta' dapagliflozin u plaċebo, rispettivament. L-avvenimenti kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura fost is-sottogruppi ta' età, użu dijuretiku, pressjoni tad-demem u użu ta' inibituri tal-enzima li tikkonverti l-angjotensina (ACE-I)/imblokkaturi ta' riċettur tat-tip 1 tal-angjotensina I (ARB). F' pazjenti b' eGFR < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, kien hemm 19-il avveniment ta' avvenimenti avversi serji li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum fil-grupp ta' dapagliflozin u 13-il avveniment fil-grupp ta' plaċebo.

Fl-istudju DAPA-HF, in-numri ta' pazjenti b' avvenimenti li kienu jissuġġerixxu tnaqqis tal-volum kienu ta' 170 (7.2%) fil-grupp ta' dapagliflozin u 153 (6.5%) fil-grupp tal-plaċebo. Kien hemm inqas pazjenti b' avvenimenti serji ta' sintomi li jissuġġerixxu tnaqqis tal-volum fil-grupp ta' dapagliflozin (23 [1.0%]) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (38 [1.6%]). Ir-riżultati kienu simili irrespettivament mill-preżenza tad-dijabete fil-linja bażi u l-eGFR fil-linja bażi. Fl-istudju DELIVER, in-numru ta' pazjenti b' avvenimenti serji ta' sintomi li jissuġġerixxu tnaqqis tal-volum kienu 35 (1.1 %) fil-grupp ta' dapagliflozin u 31 (1.0 %) fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, l-ġhadd ta' pazjenti b' avvenimenti li jissuġġerixxu tnaqqis tal-volum kien ta' 120 (5.6%) fil-grupp ta' dapagliflozin u 84 (3.9%) fil-grupp tal-plaċebo. Kien hemm 16 (0.7%)-il pazjent b' avvenimenti serji ta' sintomi li jissuġġerixxu tnaqqis tal-volum fil-grupp ta' dapagliflozin u 15 (0.7%)-il pazjent fil-grupp tal-plaċebo.

Ketoacidożi dijabetika f' dijabete mellitus tat-tip 2

Fl-istudju DECLARE, bi żmien medjan ta' esponiment ta' 48 xahar, ġew irrappurtati avvenimenti ta' DKA f' 27 pazjent fil-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u 12-il pazjent fil-grupp ta' plaċebo. L-avvenimenti seħħew imqassmin indaqs matul il-perjodu tal-istudju. Mis-27 pazjent b' avvenimenti ta' DKA fil-grupp ta' dapagliflozin, 22 kellhom kura bl-insulina konkomitanti meta seħħ l-avveniment. Il-fatturi preċipitanti għal DKA kienu kif mistennija f' popolazzjoni b' dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju DAPA-HF, l-avvenimenti ta' DKA ġew irrappurtati fi 3 pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 fil-grupp ta' dapagliflozin u l-ebda fil-grupp tal-plaċebo. Fl-istudju DELIVER, avvenimenti ta' DKA ġew irrappurtati f' żewġ pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 fil-grupp ta' dapagliflozin u l-ebda wiehed fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, ma ġewx irrappurtati avvenimenti ta' DKA f' xi pazjent fil-grupp ta' dapagliflozin u f' 2 pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 fil-grupp tal-plaċebo.

Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, l-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina kollha irrappurtati f' individwi b' dapagliflozin 10 mg meta mqabbel mal-plaċebo (4.7% kontra 3.5%, rispettivament, ara sezzjoni 4.4). Il-parti l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati, u individwi kellhom rispons għal bidu ta' kors ta' kura standard u rari kellhom iwaqqfuh. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar komuni fin-nisa u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

Fl-istudju DECLARE, avvenimenti serji ta' infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti għal dapagliflozin 10 mg meta mqabbel ma' placebo, 79 (0.9%) avveniment kontra 109 (1.3%) avvenimenti, rispettivament.

Fl-istudju DAPA-HF, in-numri ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu ta' 14 (0.6%) fil-grupp ta' dapagliflozin u 17 (0.7%) fil-grupp tal-placebo. Kien hemm 5 (0.2%) pazjenti b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minhabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina f'kull wieħed mill-gruppi ta' dapagliflozin u placebo. Fl-istudju DELIVER, in-numru ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu 41 (1.3 %) fil-grupp ta' dapagliflozin u 37 (1.2 %) fil-grupp tal-placebo. Kien hemm 13-il-pazjent (0.4%) b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minhabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina fil-grupp ta' dapagliflozin u 9 fil-grupp tal-placebo (0.3 %).

Fl-istudju DAKA-CPD, l-għadd ta' pazjaenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kien ta' 29 (1.3%) fil-grupp ta' dapagliflozin u 18 (0.8%) fil-grupp tal-placebo. Kien hemm 8 (0.4%) pazjenti b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minhabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina fil-grupp ta' dapagliflozin u 3 (0.1%) fil-grupp tal-placebo. L-għadd ta' pazjenti mingħajr dijabete li rrapportaw avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina jew avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minhabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kien simili bejn il-gruppi ta' trattament (6 [0.9%] kontra 4 [0.6%] għal avvenimenti avversi serji, u 1 [0.1%] kontra 0 għal avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif, fil-gruppi ta' dapagliflozin u tal-placebo, rispettivament).

Zieda fil-kreatinina

Reazzjonijiet avversi relatati ma' zieda fil-kreatinina ġew raggruppati (eż. tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi, indeboliment renali, zieda tal-kreatinina fid-demm u rata mnaqqsa ta' filtrazzjoni glomerulari). Fil-għabra tat-13-il studju tas-sigurtà, dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat fi 3.2% u f'1.8% tal-pazjenti li rċewew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. F'pazjenti b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif (eGFR tal-linja bażi ≥ 60 mL/min/1.73 m²) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f'1.3% u 0.8% tal-pazjenti li rċewew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f'pazjenti b'eGFR tal-linja bażi ≥ 30 u < 60 mL/min/1.73 m² (18.5% dapagliflozin 10 mg kontra 9.3% placebo).

Evalwazzjoni ulterjuri tal-pazjenti li kellhom avvenimenti avversi relatati mal-kliwi uriet li ħafna kellhom tibdil fil-kreatinina fis-serum ta' ≤ 44 mikromol/L (≤ 0.5 mg/dL) mil-linja bażi. Iż-żidiet fil-kreatinina kienu ġeneralment temporanji matul kura kontinwa jew riversibbli wara t-twaqqif tal-kura.

Fl-istudju DECLARE, inkluż pazjenti anzjani u pazjenti b'indeboliment renali (eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m²), l-eGFR naqset maż-żmien fiż-żewġ gruppi ta' kura. Wara sena, l-eGFR medja kienet ftit aktar baxxa, u wara 4 snin, l-eGFR medja kienet ftit oġhla fil-grupp ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

Fl-istudji DAPA-HF u DELIVER, l-eGFR naqset maż-żmien kemm fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll fil-grupp tal-placebo. F'DAPA-HF, it-tnaqqis inizjali fl-eGFR medja kien ta' -4.3 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' dapagliflozin u -1.1 mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-placebo. Wara 20 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura: -5.3 mL/min/1.73 m² għal dapagliflozin u -4.5 mL/min/1.73 m² għall-placebo. F'DELIVER, it-tnaqqis fl-eGFR medja wara xahar wieħed kien -3.7 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' dapagliflozin u -0.4 mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-placebo. Wara 24 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament: -4.2 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' dapagliflozin u -3.2 mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-placebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, l-eGFR naqset maż-żmien kemm fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll fil-grupp tal-placebo. It-tnaqqis inizjali (jum 14) fl-eGFR medja kien ta' -4.0 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' dapagliflozin u -0.8 mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-placebo. Wara 28 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-

eGFR kienet ta' -7.4 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' dapagliflozin u -8.6 mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' dapagliflozin osservat fi studju kliniku fi tfal li għandhom 10 snin u aktar b' dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 5.1) kien simili għal dak osservat fl-istudji fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Dapagliflozin ma wera l-ebda tossiċità f' individwi b' saħħithom b' doża waħda orali sa' 500 mg (50 darba l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem). Dawn l-individwi kellhom glukows li seta' jitkejjel fl-awrina għal perijodu ta' hin relatat mad-doża (mill-anqas 5 ijiem għal doża ta' 500 mg), bl-ebda rapport ta' deidratazzjoni, pressjoni baxxa jew żbilanċ fl-elettroliti, u bl-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq l-intervall QTc. Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet simili għall-plaċebo. Fi studji kliniċi fejn doži ta' darba kuljum sa' 100 mg (10 darbiet l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem) inġataw għal ġimghatejn f' individwi b' saħħithom u individwi b' dijabete tat-tip 2, il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet ftit ogħla mill-plaċebo u ma kienetx relatata mad-doża. Rati ta' każijiet avversi inklużi deidratazzjoni jew pressjoni baxxa kienu simili għal plaċebo, u ma kienx hemm bidliet ta' sinifikat kliniku relatati mad-doża fil-parametri tal-laboratorju, inklużi elettroliti fis-serum u bijomarkaturi tal-funzjoni renali.

F'każ ta' doża eċċessiva, kura ta' support xierqa għandha tinbeda hekk kif dettat mill-istat kliniku tal-pazjent. It-tneħħija ta' dapagliflozin permezz ta' emodijalizi ma gietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, inibituri ta' ko-trasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2) inhibitors, Kodiċi ATC: A10BK01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dapagliflozin huwa inibitur qawwi ħafna (Ki 0.55 nM), selettiv u reversibli ta' SGLT2.

L-inibizzjoni ta' SGLT2 minn dapagliflozin tnaqqas ir-riassorbiment tal-glukows mill-filtrat glomerulari fit-tubulu renali prossimali bi tnaqqis konkomitanti fir-riassorbiment tas-sodium li jwassal għal eliminazzjoni tal-glukows mill-awrina u dijurezi ożmotika. Għalhekk, dapagliflozin iżid it-twassil tas-sodium għat-tubu distali li jżid ir-rispons tubuloglomerulari u jnaqqas il-pessjoni intraglomerulari. Dan flimkien mad-dijurezi ożmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, tnaqqis fil-pessjoni tad-dem, u tagħbija ta' qabel u wara aktar baxxa, li jista' jkollu effetti ta' benefiċċju fuq l-immudellar mill-ġdid kardijaku u l-funzjoni dijastolika, u jippreserva l-funzjoni tal-kliewi. Il-benefiċċji kardijaċi u għall-kliewi ta' dapagliflozin ma jiddependux biss fuq l-effett li jbaxxi l-glukows fid-dem u mhumiex limitati għal pazjenti bid-dijabete kif muri fl-istudji DAPA-HF, DELIVER u DAKA-CPD. Effetti oħrajn jinkludu żieda fl-ematokrit u tnaqqis fil-piż tal-ġisem.

Dapagliflozin itejjeb il-livelli ta' glukows kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas il-glukows riassorbit fil-plażma u b'hekk iwassal għat-tneħħija tal-glukows mal-awrina. Din l-

eskrezzjoni ta' glukows (effett glukuretika) tidher wara l-ewwel doża, hija kontinwa fl-intervall ta' 24- siegħa u tinzamm għat-tul tal-kura. L-ammont ta' glukows li jitnehħa mill-kliewi b'dan il-mekkaniżmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni ta' glukows fid-demm u l-GFR. Għalhekk, f'individwi bi glukows fid-demm normali, dapagliflozin għandu propensità baxxa li jikkawża l-ipoglicemija. Dapagliflozin ma jimpeddixxix il-produzzjoni ta' glukows endoġenu f'rispons għal ipoglicemija. Dapagliflozin jaħdem b'mod indipendenti mis-sekrezzjoni tal-insulina u l-azzjoni tal-insulina. Titjib fl-istima tal-mudell tal-omejostasi għall-funzjoni taċ-ċelluli beta (HOMO ċelluli-beta) deher fi studji kliniċi b'dapagliflozin.

L-SGLT2 jiġi espress b'mod selettiv mill-kliewi. Dapagliflozin ma jikkawżax inibizzjoni ta' trasportaturi oħra ta' glukows importanti għat-trasport ta' glukows fit-tessuti periferali u huwa > 1400 darba aktar selettiv għal SGLT2 milli għal SGLT1, it-trasportatur ewlieni fl-imsaren risponsabbli għal-assorbiment tal-glukows.

Effetti farmakodinamiċi

Żiediet fl-ammont ta' glukows imnehħi fl-awrina deheru f'individwi b'saħħithom u f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara l-għotja ta' dapagliflozin. Madwar 70 g ta' glukows kienu mnehħija mal-awrina kull jum (li jikkorrispondi għal 280 kcal/jum) b'doża ta' 10 mg/jum dapagliflozin f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Evidenza ta' tnehħija sostnuta ta' glukows deheret f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 mogħtija dapagliflozin 10 mg/jum għal mhux aktar minn sentejn.

Din l-eskrezzjoni tal-glukows mal-awrina b'dapagliflozin tirizulta wkoll f'dijuresi osmotiku u ziediet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2. Żiediet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 ikkurati b'dapagliflozin 10 mg kienu sostnuti għal 12-il ġimgħa u ammontaw għal madwar 375 mL/jum. Iż-żieda fil-volum tal-awrina kienet assoċjata ma' zieda żgħira u transitorja fl-eskrezzjoni ta' sodium mal-awrina li ma kienetx assoċjata ma' bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum.

Eskrezzjoni ta' uric acid mal-awrina żdiedet ukoll b'mod transitorju (għal 3-7 ijiem) u kienet akkumpanjata bi tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' uric acid fis-serum. Mal-24 ġimgħa, tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet ta' uric acid fis-serum kellhom medda ta' -48.3 sa' -18.3 micromoles/L (-0.87 sa' -0.33mg/dL).

Effikaċja klinika u sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

It-titjib tal-kontroll glicemiku kif ukoll it-tnaqqis tal-morbidità kardjovaskulari u tal-kliewi tal-mortalità huma partijiet intergrali tal-kura tad-dijabete tat-tip 2.

Erbatax-il studju kliniku double-blind, randomised, ikkontrollati twettqu b' 7,056 individwu adult b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja glicemika ta' dapagliflozin; 4,737 individwu f'dawn l-istudji kienu kkurati b'dapagliflozin. Tnax-il studju kellhom perijodu ta' kura li dam 24 ġimgħa, 8 estiżi fit-tul minn 24 sa 80 ġimgħa (sa' tul totali ta' studju ta' 104 ġimgħat), studju wieħed kellu perijodu ta' kura ta' 28 ġimgħa, u studju wieħed dam 52 ġimgħa b'estensjonijiet għal żmien twil ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat (tul totali tal-istudju ta' 208 ġimgħat). Il-medja tat-tul tad-dijabete kienet bejn 1.4 sa' 16.9 snin. Tnejn u hamsin fil-mija (50%) kellhom indeboliment renali ħafif u 11% kellhom indeboliment renali moderat. Wieħed u hamsin fil-mija (51%) tal-individwi kienu rġiel, 84% kienu Bojod, 8% kienu Ażjatiċi, 4% kienu Suwed u 4% kienu minn gruppi ta' razzez oħra. Wieħed u tmenin fil-mija (81 %) tal-individwi kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) ≥ 27. Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Sar studju tal-eżiti kardjovaskulari (DECLARE) b'dapagliflozin 10 mg imqabbel ma' placebo fi 17,160 pazjent b'dj diabete mellitus tat-tip 2 bi jew minghajr marda kardjovaskulari stabbilita biex jevalwa l-effett fuq avvenimenti kardjovaskulari u renali.

Kontroll glicemiku

Monoterapija

Studju double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam 24 ġimgħa (estiż b'perijodu addizzjonali) twettaq sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja tal-monoterapija b'dapagliflozin f'individwi b'dj diabete mellitus tat-tip 2 mhux ikkontrollat kif jixraq. Kura ta' darba kuljum b'dapagliflozin wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) fl-HbA1c meta mqabbel mal-placebo (Tabella 2).

Fil-perijodu estiż, tnaqqis tal-HbA1c kien sostnut f' ġimgħa 102 (-0.61%, u -0.17% tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament).

Tabella 2. Riżultati f'gimgha 24 (LOCF^a) ta' studju kontrollat bi placebo b'dapagliflozin bhala monoterapija

	Monoterapija	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Linja baži (medja)	8.01	7.79
Bidla mil-linja baži ^c	-0.89	-0.23
Differenza minn placebo ^c (95% CI)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
(%) tal-individwi li kisbu:		
HbA1c < 7%		
Aġġustat għal-linja baži	50.8 [§]	31.6
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja baži (medja)	94.13	88.77
Bidla mil-linja baži ^c	-3.16	-2.19
Differenza minn placebo ^c (95% CI)	-0.97 (-2.20, 0.25)	

^aLOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) miġjuba minn qabel

^bL-individwi kollha randomizzati li hadu mill-anqas doża wahda tal-prodott mediċinali studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

^cMedja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja baži

*Valur-p < 0.0001 kontra l-placebo

[§]Mhux evalwat għas-sinifikat statistiku bhala konsegwenza tal-proċedura tat-testing f'sekwenza għall-fini sekondarji

Terapija kombinata miżjuda

Fi studju mhux inferjuri ta' 52-gimgha, kontrollat b'mod attiv (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 gimgha u ta' 104 gimghat), dapagliflozinkien evalwat bhala terapija add-on imqabbel ma' sulphonylurea (glipizide) miżjud ma' terapija b'metformin f'individwi b'kontroll glicemiku mhux xieraq (HbA1c > 6.5% u ≤ 10%). Ir-riżultati wrew medja ta' tnaqqis fl-Hb1Ac simili mil-linja baži sa' gimgha 52, imqabbel ma' glipizide, b'hekk juri li mhux inferjuri (Tabella 3). F'gimgha 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja baži f'HbA1c kienet -0.32% għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide. Fil-gimgha 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja baži f'HbA1c kien ta' -0.10% għal dapagliflozin u ta' 0.20% għal glipizide. Fil-gimghat 52, 104 u 208, proporzjon inqas b'mod sinifikanti fil-grupp ikkurat b'dapagliflozin (3.5%, 4.3% and 5.0%, rispettivament) kellu mill-anqas episodju wiehed ta' ipoglicemija meta mqabbel mal-grupp fuq kura bi glipizide (40.8%, 47% u 50.0% rispettivament). Il-proporzjon ta' suġġetti li baqgħu fl-istudju fil-gimgha 104 u fil-gimgha 208 kien ta' 56.2% u 39.7% għall-grupp ikkurat b'dapagliflozin u 50.0% u 34.6% għall-grupp ikkurat b'glipizide.

Tabella 3 Rizultati ma' ġimgha 52 (LOCF^a) fl-istudju kkontrollat b' mod attiv meta mqabbel ma' dapagliflozin ma' glipizide miżjud ma' metformin

Parametru	Dapagliflozin + metformin	Glipizide + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	7.69	7.74
Bidla mil-linja bażi ^c	-0.52	-0.52
Differenza minn glipizide + metformin ^c (95% CI)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	88.44	87.60
Bidla mil-linja bażi ^c	-3.22	1.44
Differenza minn glipizide + metformin ^c (95% CI)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^aLOCF: L-ahhar osservazzjoni miġjuba minn qabel

^bIndividwi randomised u kkurati mil-linja bażi u b' mill-anqas kejl 1 tal-effikaċja wara l-linja bażi

^c Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

^dMhux inferjuri għal glipizide + metformin

*valur-p < 0.0001

Dapagliflozin miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew minghajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fl-Hb1Ac f' ġimgha 24 meta mqabbel ma' individwi li kienu fuq placebo (p < 0.0001; Tabelli 4, 5 u 6).

It-tnaqqis HbA1c li deher f' ġimgha 24 kien sostnut fl-istudji ta' kombinazzjoni miżjuda (glimepiride, u insulina) b' dejta minn 48-ġimgha (glimepiride) u sa dejta ta' 104 ġimghat (insulina). Fil-ġimgha 48, meta miżjud ma' sitagliptin (bi jew minghajr metformin), it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo kien ta' -0.30% u 0.38%, rispettivament. Għall-istudju miżjud ma' metformin, tnaqqis fl-Hb1Ac kien sostnut sa' ġimgha 102 (-0.78% u 0.02% bidla aġġustata mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament). F' ġimgha 104 għall-insulina (bi jew minghajr prodotti mediċinali li jbaxxu l-livell ta' glukozju orali addizzjonali), it-tnaqqis fl-HbA1c kien bidla medja aġġustata ta' -0.71% u -0.06% mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. F' ġimghat 48 u 104, id-doża tal-insulina baqgħet stabbli meta mqabbel mal-linja bażi f' suġġetti kkurati b' dapagliflozin 10 mg b' doża medja ta' 76 IU/kuljum. Fil-grupp tal-placebo, kien hemm żieda medja ta' 10.5 IU/kuljum u 18.3 IU/kuljum mil-linja bażi (doża medja 'mean' ta' 84 u 92 IU/kuljum) f' ġimghat 48 u 104, rispettivament. Il-proporzjon ta' suġġetti li baqgħu fl-istudju f' ġimgha 104 kien ta' 72.4% għall-grupp ikkurat b' dapagliflozin 10 mg u 54.8% għall-grupp tal-placebo.

Tabella 4. Riżultati ta' studji kontrollati bil-plaċebo fuq 24-ġimgha (LOCF^a) b'dapagliflozin f'tahlita miżjud ma' metformin jew sitagliptin (bi jew minghajr metformin)

	Tahlita miżjuda			
	Metformin ¹		inibitur DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Plaċebo	Dapagliflozin 10 mg	Plaċebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Linja bażi (medja)	7.92	8.11	7.90	7.97
Bidla mil-linja bażi ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Differenza mill- plaċebo ^c (95% CI)	-0.54* (-0.74, -0.34)		-0.48* (-0.62, -0.34)	
Individwi (%) li kisbu: HbA1c < 7 %				
Aġġustat għal- linja bażi	40.6**	25.9		
Piż tal-ġisem (kg)				
Linja bażi (medja)	86.28	87.74	91.02	89.23
Bidla mil-linja bażi ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Differenza mill- plaċebo ^c (95% CI)	-1.97* (-2.63, -1.31)		-1.89* (-2.37, -1.40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/jum;

²sitagliptin 100 mg/kuljum

^a LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) miġjuba minn qabel

^bL-individwi kollha randomised li ħadu mill-anqas doża wahda tal-medikament studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

^c Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

*valur-p < 0.0001 kontra plaċebo + prodott medicinali orali li jbaxxi l-glukows

**valur-p < 0.05 kontra plaċebo + prodott medicinali li jbaxxi l-glukows

Tabella 5. Riżultati ta' studji kkontrollati bil-plaċebo fuq 24 ġimgħa b'dapagliflozin f'tahlita miżjud ma' sulphonylurea (glimepiride) jew metformin u sulphonylurea

	Tahlita miżjuda			
	Sulphonylurea (glimepiride ¹)		Sulphonylurea + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Plaċebo	Dapagliflozin 10 mg	Plaċebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Linja bażi (medja)	8.07	8.15	8.08	8.24
Bidla mil-Linja bażi ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Differenza mill-Plaċebo ^c (95% CI)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
Individwi (%) li kisbu: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Aġġustat għal-linja bażi	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Piż tal-ġisem (kg) (LOCF)^d				
Linja bażi (medja)	80.56	80.94	88.57	90.07
Bidla mil-Linja bażi ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Differenza mill-Plaċebo ^c (95% CI)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹glimepiride 4 mg/jum;

²Metformin (formulazzjonijiet li jerġu l-medicina mill-ewwel jew bil-mod) ≥ 1500 mg/jum flimkien mad-doża massima ttollerata, li trid tkun mill-anqas nofs id-doża massima, ta' sulphonylurea għal mill-anqas 8 ġimgħat qabel ir-registrazzjoni.

^aPazjenti randomizzati u kkurati b'kejl tal-effikaċja fil-linja bażi u mill-anqas kejl wieġed ta' wara l-linja bażi.

^bKolonna 1 u 2, HbA1c analizzat bl-użu tal- LOCF (ara n-nota tal-qiegħ d); Kolonna 3 u 4, HbA1c analizzat bl-użu tal- LRM (ara n-nota tal-qiegħ e)

^cMedja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

^dLOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) impressqa 'l quddiem

eLRM: Analizi longitudinali ta' kejl ripetut

*valur-p < 0.0001 kontra l-plaċebo + prodott(i) mediċinali ieħor/oħra li jbaħxu l-glukożju

Tabella 6. Risultati ta' studji kontrollati bil-plaċebo fuq 24-ġimgħa (LOCF^a) b' dapagliflozin f'tahlita miżjud mal-insulina (wahidha jew ma' prodotti mediċinali orali li jibaxxu l-glukows)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulina	Plaċebo + insulina
	± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows ²	± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja bażi ^c	-0.90	-0.30
Differenza minn plaċebo (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja bażi ^c	-1.67	0.02
Differenza minn plaċebo (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Medja tad-doża tal-insulina kuljum (IU)¹		
Linja bażi (medja)	77.96	73.96
Bidla mil-linja bażi ^c	-1.16	5.08
Differenza minn plaċebo (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Individwi b'doża medja tal-insulina kuljum li tnaqqset b'mill-anqas 10% (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel jew fid-data tal-ewwel żieda gradwali fl-insulina, jekk meħtieġa) miġjuba minn qabel

^bL-individwi kollha randomised li ħadu mill-aqnas doża waħda tal-medikament studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

^c Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi u l-preżenza ta' prodott mediċinali li jibaxxi l-glukows

*valur-p < 0.0001 kontra plaċebo + insulina ± prodott mediċinali orali li jibaxxi l-glukows

**valur-p < 0.05 kontra plaċebo + insulina ± prodott mediċinali orali li jibaxxi l-glukows

¹Żieda gradwali fir-reġimens tal-insulina (inklużi insulina li taħdem malajr, intermedja, u basali) kien permess biss jekk l-individwi laħqu kriterji FPG stabiliti minn qabel.

²Hamsin fil-mija tal-individwi kienu fuq monoterapija bl-insulina mal-linja bażi; 50% kienu fuq 1 jew 2 prodott(i) mediċinali flimkien mal-insulina: Minn dan il-grupp tal-aħħar, 80% kienu fuq metformin waħdu, 12% kienu fuq metformin flimkien ma' terapija b'sulphonylurea, u l-oħrajn kienu fuq prodott mediċinali orali li jibaxxu l-glukows.

F'kombinazzjoni ma' metformin f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement

Total ta' 1,236 pazjent li ma ġewx ikkurati preċedentement b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat (HbA1c ≥ 7.5% u ≤ 12%) ipparteċipaw f'żewġ studji kkontrollati b'mod attiv ta' durata ta' 24 ġimgħa sabiex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' dapagliflozin (5 mg jew 10 mg) f'kombinazzjoni ma' metformin f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement kontra terapija bil-monokomponenti.

Il-kura b'dapagliflozin 10 mg f'kombinazzjoni ma' metformin (sa 2000 mg kuljum) ipprovdiet titjib sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-komponenti individwali (Tabella 7), u wasslet għal tnaqqis ikbar fil-glukows fil-plażma fi stat sajjem (FPG) (meta mqabbel mal-komponenti individwali) u fil-piż tal-ġisem (meta mqabbel ma' metformin).

Tabella 7. Riżultati f'gimgha 23 (LOCF^a) fi studju kkontrollat b'mod attiv ta' terapija kkombinata ta' dapagliflozin u metformin f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedement

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parametru	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	9.10	9.03	9.03
Bidla mil-linja bażi	-1.98	-1.45	-1.44
Differenza minn dapagliflozin ^c	-0.53* (-0.74, -0.32)		
(95% CI)		-0.01	
Differenza minn metformin ^c	-0.54* (-0.75, -0.33)	(-0.22, 0.20)	
(95% CI)			

^aLOCF: l-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għall-pazjenti salvati) miġjuba minn qabel.

^bIl-pazjenti randomizzati kollha li hadu tal-inqas doża waħda ta' prodott medicinali tal-istudju double-blind matul il-perjodu double-blind fil-qosor.

^cMedja tal-inqas kaxex aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

*valur-p <0.0001.

Terapija kkombinata ma' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod

Fi studju attiv ikkontrollat ta' paragun, double-blind, ta' 28 ġimgha, il-kombinazzjoni ta' dapagliflozin u exenatide li jerħi l-medicina bil-mod (agonist tar-riċettur GLP-1) tqabblat ma' dapagliflozin waħdu u exenatide li jerħi l-medicina bil-mod waħdu f'individwi b'kontroll glicemiku inadegwat fuq metformin waħdu (HbA1c \geq 8% u \leq 12%). Il-gruppi ta' kura kollha kellhom tnaqqis fl-HbA1c meta mqabbla mal-linja bażi. Il-kura kkombinata mal-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerħi l-medicina bil-mod wera tnaqqis superjuri fl-HbA1c mil-linja bażi meta mqabbel ma' dapagliflozin waħdu u exenatide li jerħi l-medicina bil-mod waħdu (Tabella 8).

Tabella 8. Riżultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgħa ta' dapagliflozin u exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod meta mqabbla ma' dapagliflozin waħdu u exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod waħdu, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	9.29	9.25	9.26
Bidla mil-linja bażi ^a	-1.98	-1.39	-1.60
Differenza medja fil-bidla mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali uniku (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Individwi (%) li jilhq u HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	92.13	90.87	89.12
Bidla mil-linja bażi ^a	-3.55	-2.22	-1.56
Differenza medja fil-bidla mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali uniku (95% CI)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

QD=darba kuljum, QW=darba fil-ġimgħa, N=numru ta' pazjenti, CI=intervall ta' kunfidenza.

^aMedji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-linja bażi fit-28 ġimgħa huma mmudellati permezz ta' mudell imhallat b'kejliet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA1c fil-linja bażi (< 9.0% or ≥ 9.0%), il-ġimgħa, u l-kura skont l-interazzjoni tal-ġimgħa bhala fatturi fissi, u valur fil-linja bażi bhala kovarjant.

*p < 0.001, **p < 0.01.

Il-valuri-p huma kollha valuri-p aġġustati għall-multipliċità.

L-analizijiet jeskludu kejliet wara t-terapija ta' salvataġġ u wara twaqqif prematur tal-prodott mediċinali tal-istudju.

Glukows fil-plażma fi stat sajjem

Kura b'dapagliflozin 10 mg bhala monoterapija jew mizjud ma' metformin, glimipiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-glukows fl-FPG (-1.90 għal -1.20 mmol/L [-34.2 għal -21.7 mg/dL]) imqabbel mal-placebo (-0.33 għal 0.21 mmol/L [-6.0 għal 3.8 mg/dL]). Dan l-effett deher f'ġimgħa 1 tal-kura u baqa fl-istudji estiżi sa' ġimgħa 104.

Terapija kkombinata ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar fl-FPG fit-28 ġimgħa -3.66 mmol/L (-65.8 mg/dL), meta mqabbel ma' -2.73 mmol/L (-49.2 mg/dL) għal dapagliflozin waħdu (p < 0.001) u -2.54 mmol/L (-45.8 mg/dL) għal exenatide waħdu (p < 0.001).

Fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², il-kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-FPG f'ġimgħa 24: -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) meta mqabbel ma' -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) għal placebo (p=0.001).

Glukows ta' wara l-ikel

Kura b'dapagliflozin 10 mg miżjud ma' glimipiride wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-glukows wara sagħtejn mill-ikel wara 24 ġimgħa li nżammu sa' ġimgħa 48.

Kura b'dapagliflozin 10 mg bhala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) irriżultat fi tnaqqis fil-glukows wara sagħtejn mill-ikel wara 24 ġimgħa li nżamm sa' ġimgħa 48. Terapija kkombinata ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar f' sagħtejn wara l-glukożju prandjali fit-28 ġimgħa meta mqabbel ma' wieħed mill-prodotti mediċinali biss.

Piż tal-ġisem

Dapagliflozin 10 mg miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-piż tal-ġisem wara 24 ġimgħa ($p < 0.0001$, Tabelli 4 u 5). Dawn l-effetti kienu sostnuti fi studji fuq perijodu itwal. Wara 48 ġimgħa, id-differenza għal dapagliflozin bhala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) meta mqabbel ma' placebo kienet -2.22 kg. Wara 102 ġimgħat, id-differenza għal dapagliflozin bhala terapija miżjuda ma' metformin meta mqabbel ma' placebo, jew bhala terapija miżjuda mal-insulina meta mqabbel ma' placebo kienet ta' -2.14 u -2.88 kg, rispettivament

Bhala terapija miżjuda ma' metformin fi studju ta' nuqqas ta' inferjorità ikkontrollat b'mod attiv, dapagliflozin irriżulta fi tnaqqis tal-piż tal-ġisem statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fi 52 ġimgħa ($p < 0.0001$, Tabella 3) li ġie sostnut wara 104 u 208 ġimgħat (-5.06 kg u -4.38 kg, rispettivament).

Il-kombinazzjoni ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod uriet tnaqqis konsiderevolment ikbar fil-piż meta mqabbel ma' wieħed mill-prodotti mediċinali biss (Tabella 8).

Studju ta' 24 ġimgħa f' 182 individwi dijabetiċi permezz ta' assorbimetrija b'ragġi-X b'enerġija duplika (DXA) sabiex tiġi evalwata l-kompożizzjoni tal-ġisem wera tnaqqis b' dapagliflozin 10 mg flimkien ma' metformin meta mqabbel mal-placebo ma' metformin, rispettivament, fil-piż tal-ġisem u fil-massa tax-xaħam fil-ġisem imkejje bil-DXA minflok tessut mingħajr xaħam jew telf ta' fluwidi. Kura b' dapagliflozin ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut tal-adiposju vixxerali meta mqabbel ma' kura bil-placebo ma' metformin f' sottostudju b' ritratti ta' reżonanza manjetika.

Pressjoni tad-dem

F' analiżi miġbura speċifikata minn qabel ta' 13-il studju kkontrollat bi placebo, il-kura b' 10 mg dapagliflozin irriżultat f' bidla ta' -3.7 mmHg fil-piż sistolika tad-dem mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-piż dijastolika tad-dem kontra -0.5 mmHg fil-piż sistolika tad-dem u -0.5 mmHg fil-piż dijastolika għall-grupp tal-placebo fil-ġimgħa 24. Tnaqqis simili ġie osservat f' sa 104 ġimgħat.

Terapija kkombinata ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar fi pressjoni tad-dem s fit-28 ġimgħa (-4.3 mmHg) meta mqabbel ma' dapagliflozin waħdu (-1.8 mmHg, $p < 0.05$) u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu (-1.2 mmHg, $p < 0.01$).

F' żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi placebo, total ta' 1,062 pazjent b' dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata b'mod adegwat (minkejja kura stabbli pre-eżistenti b' ACE-I jew ARB fi studju wieħed u ACE-I jew ARB flimkien ma' kura kontra l-piż għolja addizzjonali waħda fi studju ieħor) ġew ikkurati b' dapagliflozin 10 mg jew bi placebo. F' ġimgħa 12 għaż-żewġ studji, dapagliflozin 10 mg flimkien ma' kura antidijabetika normali ta titjib f' HbA1c u naqqas il-piż sistolika tad-dem kkontrollata bi placebo bhala medja bi 3.1 u 4.3 mmHg, rispettivament.

Fi studju dedikat f' pazjenti dijabetiċi b' eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², il-kura b' dapagliflozin uriet tnaqqis fil-piż sistolika tad-dem meta l-pazjent ikun bil-qiegħda f' ġimgħa 24: -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għal placebo ($p < 0.05$).

Kontroll glicemiku f'pazjenti b'indeboliment renali moderat CKD 3A (eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m²)

L-effikaċja ta' dapagliflozin ġiet evalwata fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m² li kellhom kontroll glicemiku inadegwat bil-kura tas-soltu. Il-kura b'dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis fil-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 9).

Tabella 9. Riżultati f'gimgha 24 ta' studju kkontrollat bi plaċebo ta' dapagliflozin f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Plaċebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	8.35	8.03
Bidla mil-linja bażi ^b	-0.37	-0.03
Differenza mill-plaċebo ^b (95% CI)	-0.34* (-0.53, -0.15)	
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	92.51	88.30
Bidla perċentwali mil-linja bażi ^c	-3.42	-2.02
Differenza fil-bidla perċentwali mill-plaċebo ^c (95% CI)	-1.43* (-2.15, -0.69)	

^a Metformin jew metformin hydrochloride kienu parti mill-kura tas-soltu f'69.4 % u 64.0 % tal-pazjenti għall-gruppi ta' dapagliflozin u plaċebo, rispettivament.

^b Medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linja bażi

^c Derivata minn medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linja bażi

* p<0.001

Pazjenti b'linja bażi HbA1c ≥ 9%

F'analizi speċifikata minn qabel ta' individwi b'HbA1c ≥ 9 % mal-linja bażi, kura b'dapagliflozin 10 mg wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c f'gimgha 24 bhala monoterapija (bidla medja aġġustata mil-linja bażi: -2.04% u 0.19% għal dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament) u bhala terapija miżjud ma' metformin (bidla medja aġġustata mil-linja bażi: -1.32% u -0.53% għal dapagliflozin u plaċebo rispettivament).

Eżiti kardjovaskulari u renali

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (Effett ta' Dapagliflozin fuq l-Avvenimenti Kardjovaskulari) (DECLARE) kien studju kliniku internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li sar biex jiddetermina l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel ma' plaċebo fuq l-eżiti kardjovaskulari meta jiżdied ma' terapija ta' sfond attwali. Il-pazjenti kollha kellhom dijabete mellitus tat-tip 2 u jew tal-inqas żewġ fatturi ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali (età ≥ 55 sena fl-irġiel jew ≥ 60 sena fin-nisa u waħda jew aktar minn dislipidemija, pressjoni għolja jew użu attwali tat-tabakk) jew marda kardjovaskulari stabbilita.

Minn 17,160 pazjent randomizzat, 6,974 (40.6%) kellhom marda kardjovaskulari stabbilita u 10,186 (59.4%) ma kellhomx marda kardjovaskulari stabbilita. 8,582 pazjent ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 8,578 għal plaċebo, u ġew segwiti għal medjan ta' 4.2 snin.

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 63.9 sena, 37.4% kienu nisa. B'kollox, 22.4% kellhom id-dijabete għal ≤ 5 snin, id-durata medja tad-dijabete kienet 11.9 snin. L-HbA1c medju kien 8.3% u l-BMI medju kien 32.1 kg/m².

Fil-linja bażi, 10.0% tal-pazjenti kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb. L-eGFR medja kienet 85.2 mL/min/1.73 m², 7.4% tal-pazjenti kellhom eGFR < 60 mL/min/1.73 m², u 30.3% tal-pazjenti kellhom mikro- jew makroalbuminurja (UACR ≥ 30 sa ≤ 300 mg/g jew > 300 mg/g, rispettivament).

Hafna mill-pazjenti (98%) użaw prodott mediċinali dijabetiku wiehed jew aktar fil-linja bażi, inkluż metformin (82%), insulina (41%) u sulfonilurea (43%).

Il-punti tat-tmien primarji kienu ż-żmien għall-ewwel avveniment tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (MACE) u ż-żmien għall-ewwel avveniment tal-kompost ta' dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari. Il-punti tat-tmien sekondarji kienu punt tat-tmien kompost renali u mortalità mill-kawżi kollha.

Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri

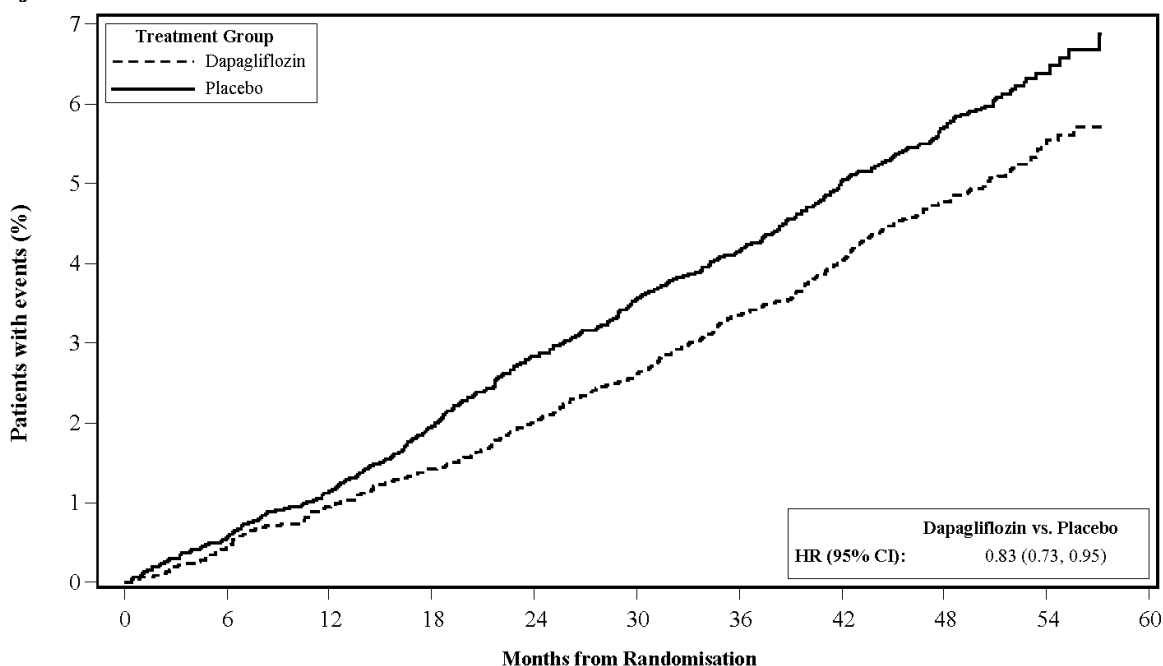
Dapagliflozin 10 mg wera nuqqas ta' inferjorità kontra placebo għall-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (p minn naħa waħda < 0.001).

Insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari

Dapagliflozin 10 mg wera superjorità kontra placebo fil-prevenzjoni tal-kompost ta' dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari (Figura 1). Id-differenza fl-effett tal-kura kienet xprunata minn dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, bl-ebda differenza fil-mewt kardjovaskulari (Figura 2).

Il-benefiċċju tal-kura ta' dapagliflozin fuq placebo kien osservat kemm f'pazjenti bi u mingħajr marda kardjovaskulari stabbilita, bi u mingħajr insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi, u kien konsistenti fost is-sottogruppi ewlenin, inkluż l-età, is-sess, il-funzjoni renali (eGFR) u r-reġjun.

Figura 1: Żmien għall-ewwel okkorrenza ta' dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari



Patients at risk

Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

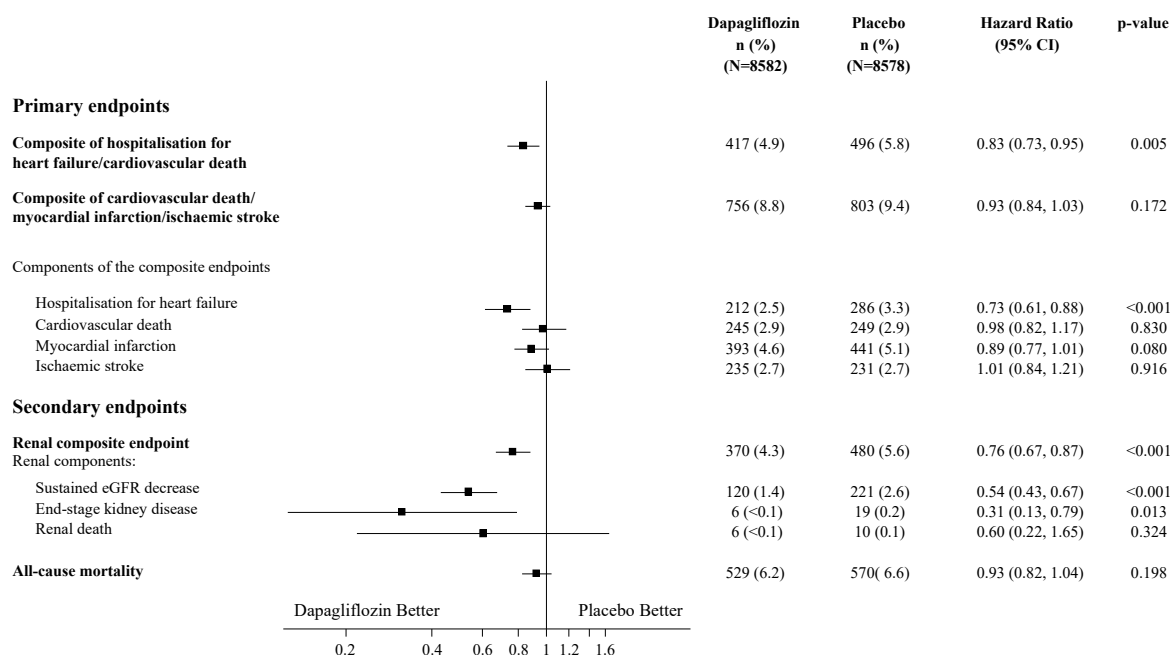
EN	MT
Treatment Group	Grupp ta' Kura
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Plaċebo
Dapagliflozin vs. Placebo	Dapagliflozin meta mqabbel ma' Plaċebo
HR (95% CI):	HR (95% CI):
Patients with events (%)	Pazjenti b'avvenimenti (%)
Months from Randomisation	Xhur mir-Randomizzazzjoni

Pazjenti f'riskju	Pazjenti f'riskju
--------------------------	--------------------------

Pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.
 HR=Proporzjon ta' periklu CI=Intervall ta' kunfidenza.

Ir-riżultati dwar il-punti tat-tmiem primarji u sekondarji jidhru f'Figura 2. Is-superjorità ta' dapagliflozin fuq placebo ma ntweritx għal MACE (p= 0.172). Il-punt tat-tmiem tal-kompost renali u l-mortalità mill-kawzi kollha għalhekk ma ġewx ittestjati bħala parti mill-proċedura ta' ttestjar konfermatorju.

Figura 2: Effetti tal-kura għall-punti tat-tmiem komposti primarji u l-komponenti tagħhom, u l-punti tat-tmiem sekondarji u l-komponenti



EN	MT
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Placebo
Hazard Ratio	Proporzjon ta' Periklu
p-value	valur-p
Primary endpoints	Punti tat-tmiem primarji
Composite of hospitalisation for heart failure/cardiovascular death	Kompost ta' dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb/mewt kardjovaskulari
Composite of cardiovascular death/myocardial infarction/ischaeamic stroke	Kompost ta' mewt kardjovaskulari/infart mijokardijaku/puplesija iskemika
Components of the composite endpoints	Komponenti tal-punti tat-tmiem komposti
Hospitalisation for heart failure	Dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb
Cardiovascular death	Mewt kardjovaskulari
Myocardial infarction	Infart mijokardijaku
Ischaemic stroke	Puplesija iskemika
Secondary endpoints	Punti tat-tmiem sekondarji
Renal composite endpoint	Punt tat-tmiem kompost renali
Renal components:	Komponenti renali:
Sustained eGFR decrease	Tnaqqis sostnut fl-eGFR
End-stage kidney disease	Marda tal-kliwi fl-ahħar stadju
Renal death	Mewt renali
All-cause mortality	Mortalità mill-kawzi kollha
Dapagliflozin Better	Aħjar b'Dapagliflozin
Placebo Better	Aħjar bil-Placebo

Punt tat-tmiem kompost renali definit bħala: tnaqqis sostnut ikkonfermat ta' $\geq 40\%$ fl-eGFR sa eGFR < 60 mL/min/1.73 m² u/jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (dijalizi ≥ 90 jum jew trapjant tal-kliwi, eGFR < 15 mL/min/1.73 m² sostnuta kkonfermata) u/jew mewt renali jew kardjovaskulari.

Il-valuri p huma miż-żewġ naħat. Il-valuri p għall-punti tat-tmiem sekondarji u għall-komponenti uniċi huma nominali. Iż-żmien għall-ewwel avveniment ġie analizzat f' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox. In-numru tal-ewwel avvvenimenti għall-komponenti uniċi huma n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jammontax għan-numru ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost.

CI=intervall ta' kunfidenza.

Nefropatija

Dapagliflozin naqqas l-inċidenza ta' avvenimenti tal-kompost ta' tnaqqis ikkonfermat sostnut fl-eGFR, marda tal-kliwi fl-aħħar stadju, mewt renali jew kardjovaskulari. Id-differenza bejn il-gruppi kienet xprunata minn tnaqqis fl-avvenimenti tal-komponenti renali; tnaqqis sostnut fl-eGFR, marda tal-kliwi fl-aħħar stadju u mewt renali (Figura 2).

Il-proporzjon ta' periklu (HR)għaž-żmien għal nefropatija (tnaqqis sostnut fl-eGFR, marda tal-kliwi fl-aħħar stadju u mewt renali) kien 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) għal dapagliflozin kontra placebo.

Barra minn hekk, dapagliflozin naqqas il-bidu ġdid ta' albuminurja sostnuta (HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87]) u wassal għal rigressjoni akbar ta' makroalbuminurja (HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20]) meta mqabbel ma' placebo.

Insuffiċjenza tal-qalb

L-istudju DAPA-HF: Insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni mnaqqsa ta' ħruġ 'il barra (LVEF $\leq 40\%$)

Dapagliflozin U l-Prevenzjoni ta' Eżiti Avversi fl-Insuffiċjenza tal-Qalb (DAPA-HF) kien studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (klassi funzjonali II-IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York [NYHA]) bi frazzjoni mnaqqsa ta' ħruġ 'il barra (frazzjoni ta' ħruġ 'il barra ventrikolari tax-xellug [LVEF] $\leq 40\%$) biex jiddetermina l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo, meta jżied ma' terapija ta' standard ta' kura ta' sfond, fuq l-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aħħar.

Mill-4,744 pazjent, 2,373 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 2,371 għall-placebo u ġew segwiti għal medjan ta' 18-il xahar. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 66 sena, 77 % kienu rġiel.

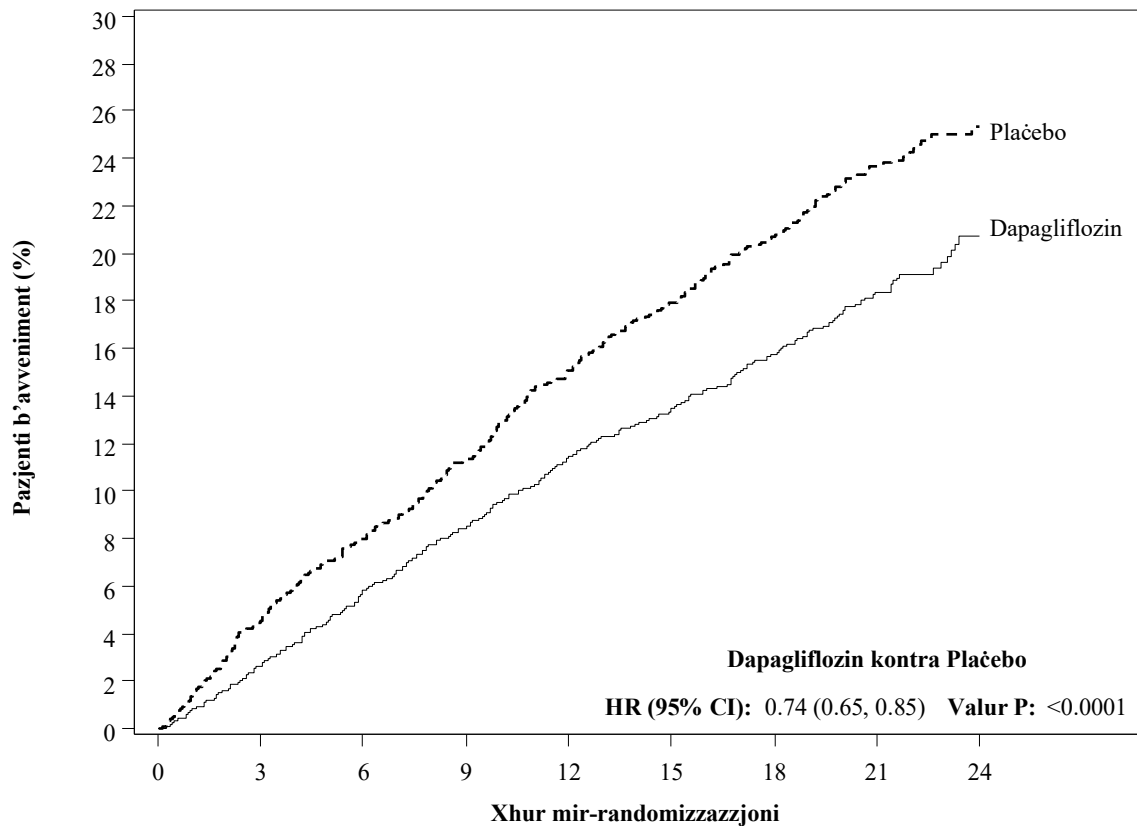
Fil-linja bażi, 67.5 % tal-pazjenti ġew ikklassifikati bħala NYHA klassi II, 31.6 % klassi III u 0.9 % klassi IV, il-LVEF medjana kienet ta' 32 %, 56 % tal-insuffiċjenzi tal-qalb kienu iskemiċi, 36 % kienu mhux iskemiċi u 8 % kienu ta' etjoloġija mhux magħrufa. F'kull grupp ta' kura, 42 % tal-pazjenti kellhom storja ta' dijabete mellitus tat-tip 2, u 3 % oħra tal-pazjenti f'kull grupp ġew ikklassifikati bħala li kellhom dijabete mellitus tat-tip 2 abbażi ta' HbA1c $\geq 6.5\%$ kemm fir-registrazzjoni kif ukoll fir-randomizzazzjoni. Il-pazjenti kienu fuq terapija ta' standard ta' kura; 94 % tal-pazjenti ġew ikkurati b'ACE-I, ARB jew inibitur ta' neprilysin tar-riċettur tal-anġjotensina (ARNI, 11%), 96 % b'imblokkatur beta, 71 % b'antagonista tar-riċettur ta' mineralokortikojde (MRA), 93 % b'dijuretiku u 26 % b'apparat impjantabbli (u funzjoni ta' defibrillatur).

Il-pazjenti b'eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² fir-registrazzjoni ġew inkluzi fl-istudju. L-eGFR medja kienet ta' 66 mL/min/1.73 m², 41 % tal-pazjenti kellhom eGFR < 60 mL/min/1.73 m² u 15 % kellhom eGFR < 45 mL/min/1.73 m².

Mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aħħar

Dapagliflozin kien superjuri għall-placebo fil-prevenzjoni tal-punt tat-tmiem tal-kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85], $p < 0.0001$). L-effett ġie osservat kmieni u ġie sostnut matul iddurata tal-istudju (Figura 3).

Figura 3: Żmien għall-ewwel okkorrenza tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb



Pazjenti f'riskju

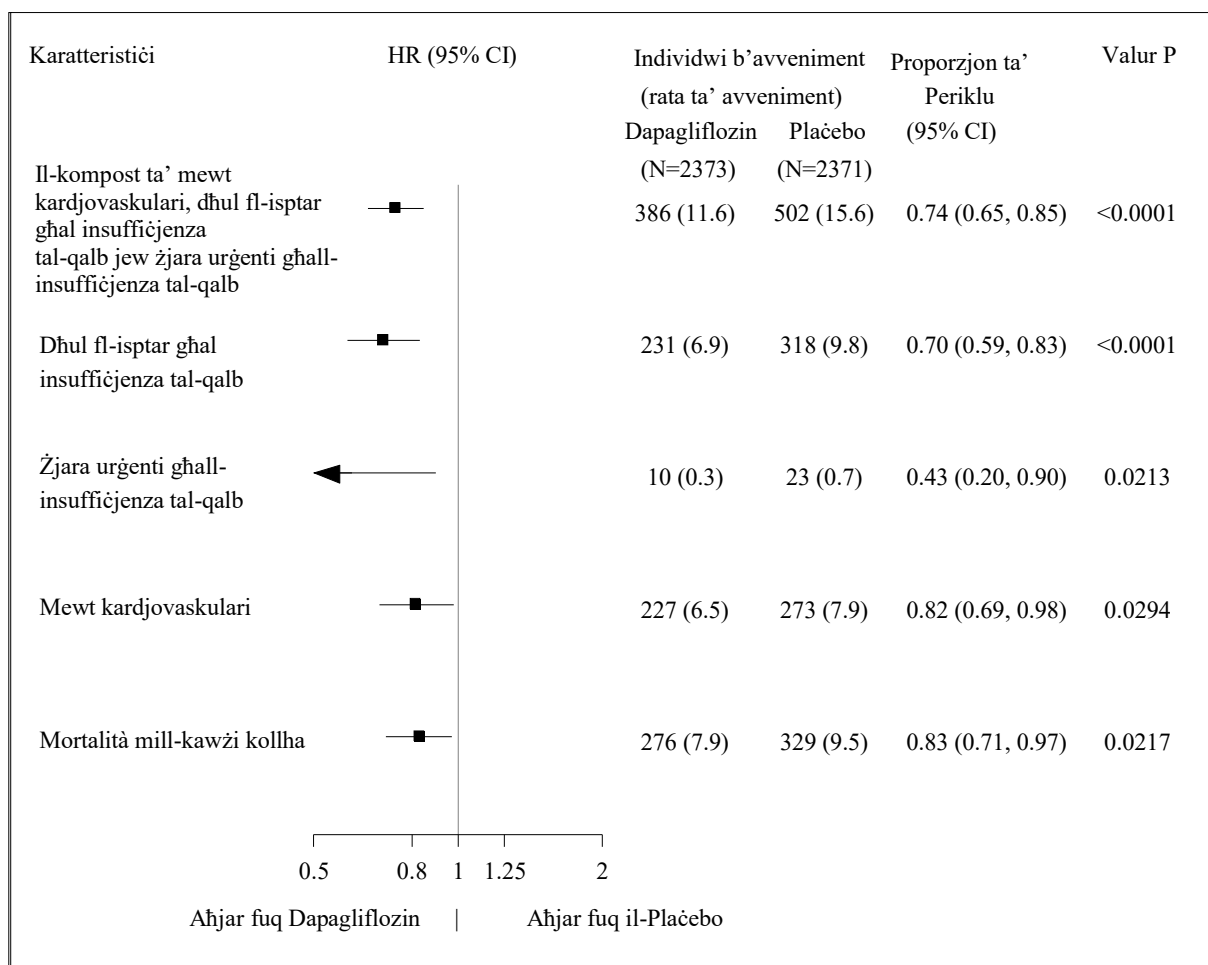
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb giet definita bħala valutazzjoni urġenti u mhux ippjanata minn tabib, eż. f' Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet teħtieġ kura għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġħar (minbarra sempliċiment zieda fid-dijuretici orali).

Pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.

It-tliet komponenti kollha tal-punt tat-tmiem tal-kompost primarju individwalment ikkontribwew għall-effett tal-kura (Figura 4). Kien hemm ftit żjarat urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb.

Figura 4: Effetti tal-kura għall-punt tat-tmiem tal-kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità mill-kawzi kollha



Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb giet definita bhala valutazzjoni urġenti u mhux ippjanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emergenza, u li kienet teħtieġ kura għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġħar (minbarra sempliċiment zieda fid-dijuretici orali).

In-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti uniċi huwa n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jiġix miżjud man-numru ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost.

Ir-rati ta' avveniment huma pprezentati bhala n-numru ta' individwi b'avveniment għal kull 100 sena tal-pazjent ta' segwitu. Il-valuri p għall-komponenti uniċi u l-mortalità mill-kawzi kollha huma nominali.

Dapagliflozin naqqas ukoll in-numru totali ta' avvenimenti ta' dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb (l-ewwel u rikorrenti) u mard kardjovaskulari; kien hemm 567 avveniment fil-grupp ta' dapagliflozin kontra 742 avveniment fil-grupp tal-placebo (Proporzjon ta' Rata 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002).

Il-benefiċċju tal-kura ta' dapagliflozin gie osservat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kemm bid-dijabete mellitus tat-tip 2 kif ukoll mingħajr dijabete. Dapagliflozin naqqas il-punt tat-tmiem tal-kompost primarju ta' inċidenza ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġħar b'HR ta' 0.75 (95% CI 0.63, 0.90) f'pazjenti bid-dijabete u 0.73 (95% CI 0.60, 0.88) f'pazjenti mingħajr dijabete.

Il-benefiċċju tal-kura ta' dapagliflozin fuq il-placebo fil-punt tat-tmiem tal-kompost primarju kien ukoll konsistenti f'sottogruppi ewlenin oħra, inkluż terapija tal-insuffiċjenza tal-qalb konkomitanti, il-funzjoni renali (eGFR), l-età, is-sess u r-reġjun.

Eżitu rrapportat mill-pazjent – sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb

Il-benefiċċju tal-kura ta' dapagliflozin fuq sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb gie vvalutat mill-Punteġġ tas-Sintomi Totali tal-Kwestjonarju ta' Kardjomijopatiya tal-Belt Kansas (KCCQ-TSS), li jikkwalifika

l-frekwenza u s-severità tas-sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb, inkluż gheja, edema periferali, dispnea u ortopnea. Il-punteġġ ivarja minn 0 sa 100, b'punteġġi oġhla li jirrapprezentaw status tas-saħħa aħjar.

Il-kura b'dapagliflozin irriżultat f'benefiċċju statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti fuq il-plaċebo fis-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb, kif imkejjejl mil-linja bażi f'Xahar 8 fil-KCCQ-TSS, (Proporzjon ta' Rebħ 1.18 [95% CI 1.11, 1.26]; $p < 0.0001$). Kemm il-frekwenza tas-sintomu kif ukoll il-piż tas-sinomu kkontribwew għar-riżultati. Il-benefiċċju deher kemm fit-titjib tas-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qab kif ukoll fil-prevenzjoni ta' deterjorament tas-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb.

F'analizi tar-risponent, il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib klinikament sinifikanti fuq il-KCCQ-TSS mil-linja bażi wara 8 xhur, iddefinit bhala 5 punti jew aktar, kien oġhla għall-grupp ta' kura b'dapagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo. Il-proporzjon ta' pazjenti b'deterjorament klinikament sinifikanti, iddefinit bhala 5 punti jew aktar, kien aktar baxx għall-grupp ta' kura b'dapagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo. Il-benefiċċji osservati b'dapagliflozin baqgħu hemm meta ġew applikati cut-offs aktar konservattivi għal bidla klinikament sinifikanti ikbar (Tabella 10).

Tabella 10. Numru u perċentwal ta' pazjenti b'titjib u deterjorament klinikament sinifikanti fuq il-KCCQ-TSS wara 8 xhur

Bidla mil-linja bażi wara 8 xhur:	Dapagliflozin 10 mg na=2086	Plaċebo na=2062	Proporzjon ta' proabbiltà ^c (95% CI)	valur p ^f
	n (%) tjiebu ^b	n (%) tjiebu ^b		
<i>Titjib</i>				
≥ 5 punti	933 (44.7)	794 (38.5)	1.14 (1.06, 1.22)	0.0002
≥ 10 punti	689 (33.0)	579 (28.1)	1.13 (1.05, 1.22)	0.0018
≥ 15-il punt	474 (22.7)	406 (19.7)	1.10 (1.01, 1.19)	0.0300
<i>Deterjorament</i>				
≥ 5 punti	537 (25.7)	693 (33.6)	0.84 (0.78, 0.89)	<0.0001
≥ 10 punti	395 (18.9)	506 (24.5)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

^a Numru ta' pazjenti b'KCCQ-TSS osservat jew li mietu qabel 8 xhur.

^b Numru ta' pazjenti li kellhom titjib osservat ta' mill-inqas 5, 10 jew 15-il punt mil-linja bażi. Il-pazjenti li mietu qabel il-punt taż-żmien mogħti jingħaddu bhala li ma tjobux.

^c Għat-titjib, proporzjon ta' proabbiltà ta' > 1 jiffavorixxi dapagliflozin 10 mg.

^d Numru ta' pazjenti li kellhom deterjorament osservat ta' mill-inqas 5 jew 10 punti mil-linja bażi. Il-pazjenti li mietu qabel il-punt taż-żmien mogħti jingħaddu bhala li marru għall-aġħar.

^e Għad-deterjorament, proporzjon ta' proabbiltà ta' < 1 jiffavorixxi dapagliflozin 10 mg.

^f Il-valuri p huma nominali.

Nefropatija

Kien hemm ftit avvenimenti tal-punt tat-tmiem tal-kompost renali (tnaqqis ikkonfermat u sostnut tal-eGFR ta' ≥ 50%, ESKD jew mewt renali); l-inċidenza kienet ta' 1.2 % fil-grupp ta' dapagliflozin u 1.6 % fil-grupp tal-plaċebo.

L-istudju DELIVER: Insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni ta' hrug 'il barra ventrikolari tax-xellug > 40 %

L-Evalwazzjoni ta' Dapagliflozin biex Ittejjeb il-Ħajjiet tal-Pazjenti b'Insuffiċjenza tal-Qalb bi Frazzjoni ta' Hrug 'il Barra Preservata (DELIVER) kienet studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti li għandhom ≥ 40 sena b'insuffiċjenza tal-qalb (NYHA klassi II-IV) b'LVEF > 40 u b'evidenza ta' mard tal-qalb strutturali, biex jiddetermina l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo fuq l-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar.

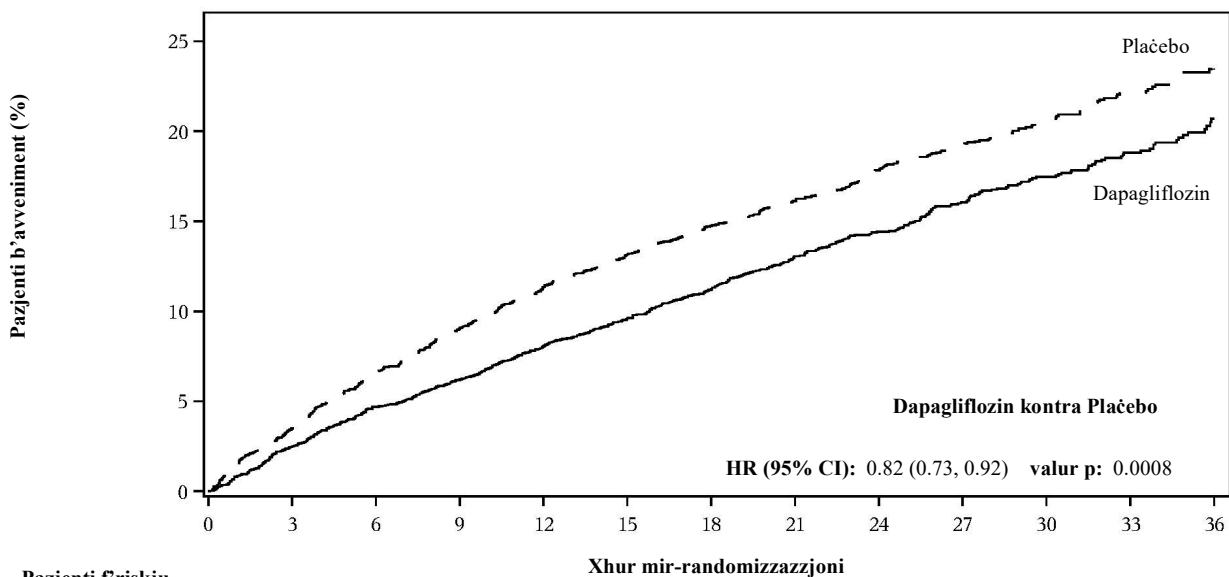
Mis-6,263 pazjent, 3,131 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 3,132 għall-placebo u ġew segwiti għal medjan ta' 28 xahar. L-istudju kien jinkludi 654 (10 %) pazjent b'insuffiċjenza tal-qalb subakuta (definiti bħala randomizzati waqt dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew fi żmien 30 jum mill-hrug fl-isptar). L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 72 sena u 56 % kienu rġiel.

Fil-linja bażi, 75 % tal-pazjenti ġew ikklassifikati bħala NYHA klassi II, 24 % klassi III u 0.3 % klassi IV. L-LVEF medjana kienet ta' 54 %, 34 % tal-pazjenti kellhom LVEF $\leq 49\%$, 36 % kellhom LVEF 50-59 % u 30 % kellhom LVEF $\geq 60\%$. F'kull grupp ta' trattament, 45 % kellhom storja ta' dijabete mellitus tat-tip 2. It-terapija fil-linja bażi kienet tinkludi ACEi/ARB/ARNI (77 %), imblokatari beta (83 %), dijuretiċi (98 %) u MRA (43 %).

L-eGFR medja kienet ta' 61 mL/min/1.73 m², 49 % tal-pazjenti kellhom eGFR < 60mL/min/1.73 m², 23 % kellhom eGFR < 45 mL/min/1.73 m², u 3 % kellhom eGFR < 30 mL/min/1.73 m².

Dapagliflozin kien superjuri għall-placebo fit-tnaqqis tal-inċidenza tal-punt tat-tmiem tal-kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb (HR 0.82 [95% CI 0.73, 0.92]; p=0.0008) (Figura 5).

Figura 5: Żmien għall-ewwel okkorrenza tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb



Pazjenti f'riskju

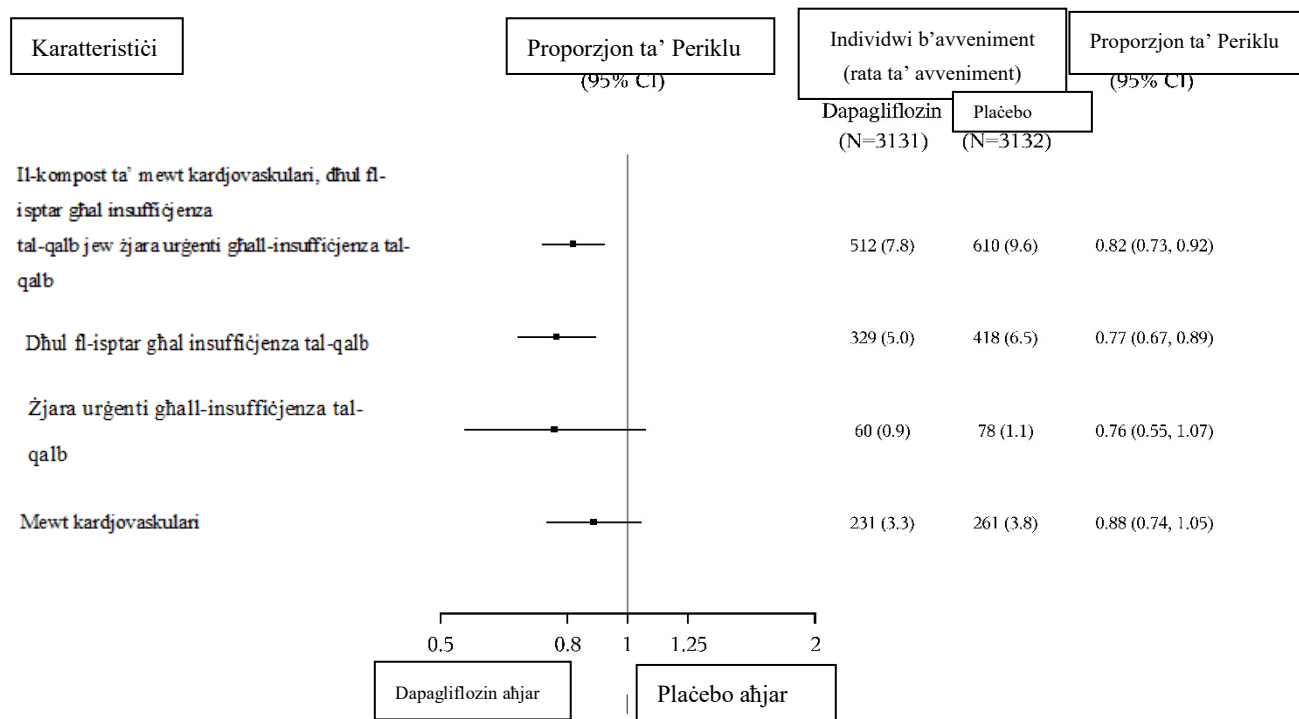
	Xhur mir-randomizzazzjoni												
Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb giet definita bħala valutazzjoni urġenti u mhux ipplanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet teħtieġ trattament għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar (minbarra sempliċiment żieda fid-dijuretiċi orali).

Il-pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.

Il-Figura 6 tippreżenta l-kontribut tat-tliet komponenti tal-punt tat-tmiem tal-kompost primarju għall-effett tat-trattament.

Figura 6: Effetti tat-trattament għall-punt tat-tmiem tal-kompost primarju u l-komponenti tiegħu



Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb giet definita bhala valutazzjoni urġenti u mhux ipplanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet tehtieg trattament għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġġar (minbarra sempliċiment zieda fid-dijuretiki orali).

In-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti uniċi huwa n-numru effettiv tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jiġix miżjud man-numru ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost.

Ir-rati ta' avveniment huma pprezentati bhala n-numru ta' individwi b'avveniment għal kull 100 sena tal-pazjent ta' segwitu. Il-mewt kardjovaskulari, hawnhekk ipprezentat bhala komponent tal-punt tat-tmiem primarju, ġie ttestjat ukoll taht il-kontroll tal-izball formali tat-Tip 1 bhala punt tat-tmiem sekondarju.

Dapagliflozin kien superjuri għall-plaċebo fit-tnaqqis tan-numru totali ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (definiti bhala l-ewwel dhul fl-isptar u rikorrenti għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjarat urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb) u mewt kardjovaskulari; kien hemm 815-il avveniment fil-grupp ta' dapagliflozin kontra 1057 avveniment fil-grupp tal-plaċebo (Proporzjon ta' Rata 0.77 [95% CI 0.67, 0.89]; $p=0.0003$).

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin fuq il-plaċebo fil-punt tat-tmiem tal-kompost primarju ġie osservat f'sottogruppi tal-pazjenti b'LVEF $\leq 49\%$, $50-59\%$, u $\geq 60\%$. L-effetti kienu wkoll konsistenti f'sottogruppi ewlenin oħra kategorizzati minn eż, l-età, is-sess, il-klassi tal-NYHA, livell NT-proBNP, status subakut, u status ta' dijabete mellitus tat-tip 2.

Eżitu rrapportat mill-pazjent – sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb

It-trattament b'dapagliflozin irriżulta f'benefiċċju statistikament sinifikanti fuq il-plaċebo fis-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb, kif imkejjet bil-bidla mil-linja bażi f'xahar 8 fil-KCCQ-TSS, (Proporzjon ta' Rebħ 1.11 [95% CI 1.03, 1.21]; $p=0.0086$). Kemm il-frekwenza tas-sintomu kif ukoll il-piż tas-sinomu kkontribwew għar-riżultati.

F'analizijiet tar-risponent, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw deterjorament moderat (≥ 5 punti) jew kbir (≥ 14 -il punt) fuq il-KCCQ-TSS mil-linja bażi fi 8 xhur kien aktar baxx fil-grupp ta' trattament b'dapagliflozin; 24.1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu dapagliflozin kontra 29.1 % li kienu qed jirċievu plaċebo esperjenzaw deterjorament moderat (Proporzjon ta' Probabbiltà 0.78 [95% CI 0.64, 0.95]) u 13.5 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu dapagliflozin kontra 18.4 % li kienu qed jirċievu plaċebo esperjenzaw deterjorament kbir (Proporzjon ta' Probabbiltà 0.70

[95% CI 0.55, 0.88]). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib żgħir sa moderat (≥ 13 -il punt) jew titjib kbir (≥ 17 -il punt) ma kienx differenti bejn il-gruppi ta' trattament.

Insuffiċjenza tal-qalb fl-istudji DAPA-HF u DELIVER

F'analizi miġbura ta' DAPA-HF u DELIVER, l-HR għal dapagliflozin kontra placebo fuq il-punt tat-tmiem tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb kien 0.78 (95% CI 0.72, 0.85), $p < 0.0001$. L-effett tat-trattament kien konsistenti fil-medda tal-LVEF, mingħajr attenwazzjoni tal-effett mil-LVEF.

F'analizi miġbura fil-livell tas-sugġett speċifikat minn qabel tal-istudji DAPA-HF u DELIVER, dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo naqqas ir-riskju ta' mewt kardjovaskulari (HR 0.85 [95% CI 0.75, 0.96], $p=0.0115$). Iż-żewġ studji kkontribwew għall-effett.

Mard kroniku tal-kliewi

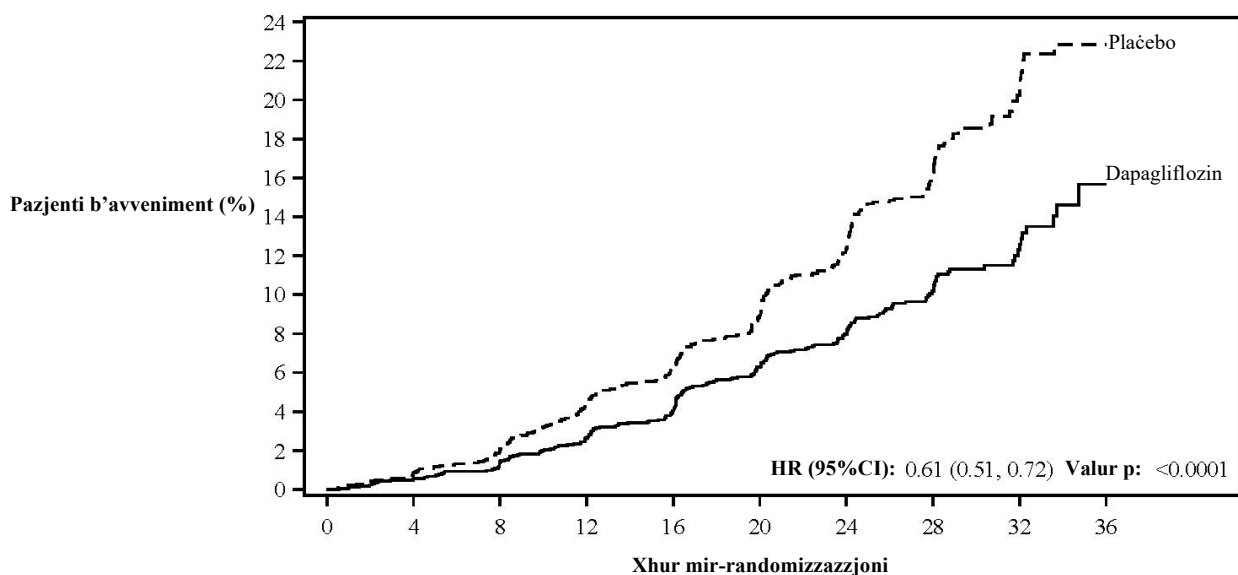
L-Istudju biex jiġi Evalwat l-Effett ta' Dapagliflozin fuq l-Eżiti tal-Kliewi u l-Mortalità Kardjovaskulari f'Pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliewi (DAPA-CKD) kien studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi (CKD) b'eGFR ≥ 25 sa ≤ 75 mL/min/1.73 m² u albuminurja (UACR ≥ 200 u ≤ 5000 mg/g) biex jiġi dderminat l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo, meta jżied ma' terapija ta' standard ta' kura ta' sfond, fuq l-inċidenza tal-punt tat-tmiem kompost ta' tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESKD) (definita bħala eGFR < 15 mL/min/1.73 m² sostnut, trattament b'dijalizi kronika jew li jirċievu trapjant tal-kliewi), mewt kardjovaskulari jew renali.

Minn 4,304 pazjenti, 2,152 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 2,152 għall-placebo u ġew segwiti għal medjan ta' 28.5 xhur. It-trattament kompli jekk l-eGFR waqgħet għal livelli taħt 25 mL/min/1.73 m² matul l-istudju u seta' jitkompli f'każijiet fejn kienet meħtieġa dijalizi.

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 61.8 snin, 66.9% kienu rġiel. Fil-linja bażi, l-eGFR medja kienet 43.1 mL/min/1.73 m² u l-UACR medjan kien 949.3 mg/g, 44.1% tal-pazjenti kellhom eGFR 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² u 14.5% kellhom eGFR < 30 mL/min/1.73 m². 67.5% tal-pazjenti kellhom dijabete mellitus tat-tip 2. Il-pazjenti kienu fuq terapija ta' standard ta' kura (SOC); 97.0% tal-pazjenti ġew ittrattati b'inibitur ta' enzima li tikkonverti l-angjotensina (ACEi) jew imblokkatur tar-riċettur tal-angjotensina (ARB).

L-istudju twaqqaf kmieni għall-effikaċja qabel l-analizi ppajanata abbażi ta' rakkomandazzjoni mill-Kumitat ta' Monitoraġġ tad-Data indipendenti. Dapagliflozin kien superjuri fuq il-placebo fil-prevenzjoni tal-punt tat-tmiem kompost primarju ta' tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$ fl-eGFR, li lahaq marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, mewt kardjovaskulari jew renali. Abbażi tal-plott Kaplan-Meier għaż-żmien għall-ewwel okkorrenza tal-punt tat-tmiem kompost primarju, l-effett tat-trattament kien evidenti u beda wara 4 xhur u nżamm sa tmiem l-istudju (Figura 7).

Figura 7: Żmien għall-ewwel okkorrenza tal-punt tat-tmiem kompost primarju, tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$ fl-eGFR, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, mewt kardjovaskulari jew renali



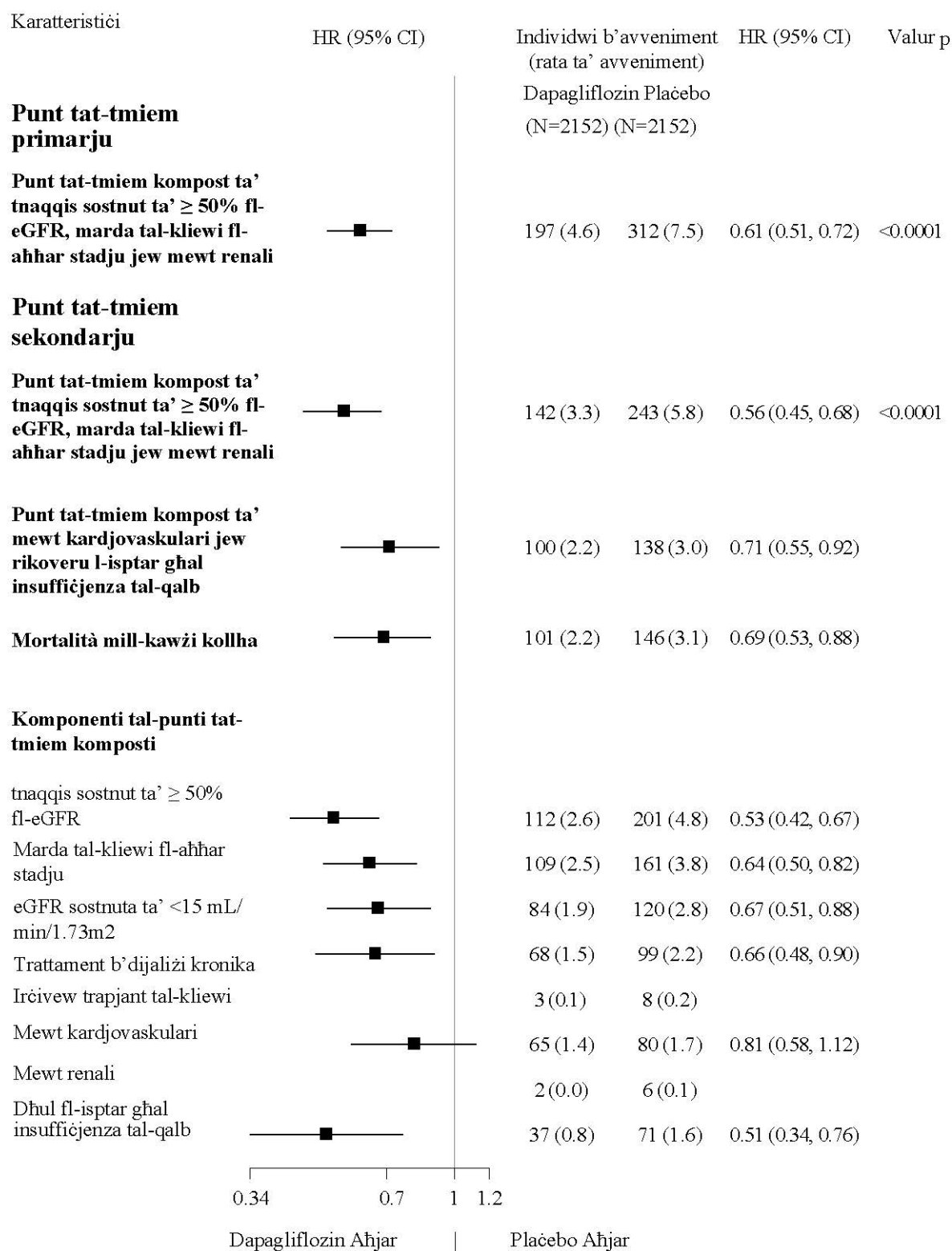
Pazjenti f'riskju

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Il-pazjenti f'riskju huwa l-ghadd ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.

L-erba' komponenti kollha tal-punt tat-tmiem kompost primarju individwalment ikkontribwew għall-effett tat-trattament. Dapagliflozin naqqas ukoll l-inċidenza tal-punt tat-tmiem kompost ta' tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$ fl-eGFR, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju jew mewt renali u l-punt tat-tmiem kompost ta' mewt kardjovaskulari jew dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb. It-trattament b'dapagliflozin tejjeb is-sopravivenza globali f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi bi tnaqqis sinifikanti fil-mortalità mill-kawzi kollha (Figura 8).

Figura 8: Effetti tat-trattament għall-punti tat-tmiem komposti primarji u sekondarji, il-komponenti individwali tagħhom u l-mortalità mill-kawzi kollha



In-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti uniċi huwa n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jammontax għan-numru ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost.

Ir-rati ta' avveniment huma pprezentati bhala l-għadd ta' individwi għal kull avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' segwitu.

L-istimi tal-proporzjon ta' periklu mhumiex ipprezentati għal sottogrupperi b'inqas minn 15-il avveniment b'kollox, biż-żewġ ferġat kombinati.

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin kien konsistenti f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u minghajr dijabete. Dapagliflozin naqqas il-punt tat-tmiem kompost

primarju ta' tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$ fl-eGFR, li lahaq marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, mewt kardjovaskulari jew renali b'HR ta' 0.64 (95% CI 0.52, 0.79) f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u 0.50 (95% CI 0.35, 0.72) f'pazjenti mingħajr dijabete.

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin fuq il-plaċebo fuq il-punt tat-tmiem primarju kien ukoll konsistenti f'sottogruppi ewlenin ohra, inkluż l-eGFR, l-età, is-sess u r-reġjun.

Popolazzjoni pedjatrika

Dijabete mellitus tat-tip 2

Fi studju kliniku fi tfal u adolexxenti ta' bejn 1-10 u 1-24 sena b'dijabete mellitus tat-tip 2, 39 pazjent kienu randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 33 għal plaċebo, bhala žieda ma' metformin, insulina jew kombinazzjoni ta' metformin u insulina. Fir-randomizzazzjoni, 74 % tal-pazjenti kellhom < 18-il sena. Il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c għal dapagliflozin meta mqabbla mal-plaċebo mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet ta' -0.75 % (95 % CI -1.65, 0.15). Fil-grupp ta' età ta' < 18-il sena, il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c għal dapagliflozin meta mqabbla mal-plaċebo kienet ta' -0.59% (95% CI -1.66, 0.48). Fil-grupp ta' età ta' ≥ 18 -il sena, il-bidla medja mil-linja bażi fl-HbA1c kienet ta' -1.52% fil-grupp ikkurat b'dapagliflozin (n=9) u 0.17% fil-grupp ikkurat bil-plaċebo (n=6). L-effikaċja u s-sigurtà kienu simili għal dawk osservati fil-popolazzjoni adulta kkurata b'dapagliflozin. Is-sigurtà u t-tollerabilità ġew ikkonfermati aktar f'estensjoni tas-sigurtà ta' 28 ġimgħa tal-istudju.

Insuffiċjenza tal-qalb u mard kroniku tal-kliewi

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'dapagliflozin f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika u fit-trattament ta' mard kroniku tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara assorbiment orali. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max}) is-soltu nkisbu fi żmien sagħtejn wara l-ġhotja fl-istat sajjem. Valuri tas- C_{max} u l-AUC_τ ta' dapagliflozin fl-istat fiss medju ġeometriku wara doži ta' 10 mg darba kuljum ta' dapagliflozin kienu 158 ng/mL u 628 ng h/mL, rispettivament. Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-ġhotja ta' doża ta' 10 mg hija 78%. L-ġhotja ma' ikla b'hafna xaħam naqqas is- C_{max} ta' dapagliflozin b'mhux aktar minn 50% u tawwal it- T_{max} b'madwar siegħa, iżda ma bidilx l-AUC meta mqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Għalhekk dapagliflozin jista' jingħata mal-ikel jew waħdu.

Distribuzzjoni

Madwar 91% ta' dapagliflozin jintrabat mal-proteini. L-irbit mal-proteini ma nbidilx f'sitwazzjonijiet varji ta' mard (eż. indeboliment renali jew epatiku). Il-volum tad-distribuzzjoni medju fl-istat fiss ta' dapagliflozin kien 118-il litru.

Bijotrasformazzjoni

Dapagliflozin jiġi metabolizzat b'mod estensiv, l-aktar biex jagħti dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolu mhux attiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew il-metaboli l-ohra ma jikkontribwixxux għall-effetti biex jitbaxxa l-glukows. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide tiġi medjata permezz ta' UGT1A9, enzima li tinsab fil-fwied u l-kliewi, u metabolizmu medjat mil-metabolizmu CYP kien mezz ta' tneħħija minura fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life ($t_{1/2}$) terminali fil-plażma ta' dapagliflozin kienet 12.9 sigħat wara doża waħda ta' dapagliflozin 10 mg f'individwi b'saħħithom. Il-clearance medja totali sistemika ta' dapagliflozin mogħti minn ġol-vina kienet 207 mL/min. Dapagliflozin u l-metaboli relatati jiġu eliminati fil-parti l-kbira permezz ta' eskrezzjoni mal-awrina b'anqas minn 2% bhala dapagliflozin mhux mibdul. Wara l-ghotja ta' doża ta' 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin, 96% kien rekuperat, 75% fl-awrina u 21% fl-ippurġar. Fl-ippurġar, madwar 15% tad-doża tneħħiet bhala l-medicina originali.

Linearità

L-esponiment għal dapagliflozin żdied b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża ta' dapagliflozin fuq medda ta' 0.1 sa' 500 mg u l-farmakokinetika tiegħu ma nbidlitx maż-żmien wara doži ripetuti kuljum għal mhux aktar minn 24 ġimgha.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Fi stat fiss (20 mg dapagliflozin darba kuljum għal 7 ijiem), individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (hekk kif determinat mill-clearance mill-plażma ta' iohexol) kellu esponimenti sistemici medji ta' dapagliflozin ta' 32%, 60% u 87% oġhla, rispettivament, minn dawk l-individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni renali normali. L-istat fiss ta' 24 siegħa tneħħija tal-glukows mill-awrina kien jiddependi ħafna fuq il-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukows/jum kien imneħħi f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni renali normali, indeboliment renali ħafif, moderat jew sever, rispettivament. L-impatt tal-emodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf. L-effett ta' funzjoni tal-kliewi mnaqqsa fuq l-esponiment sistemiku ġie evalwat f'mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. B'mod konsistenti mar-riżultati preċedenti, l-AUC imbassar tal-mudell kien oġhla f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, u ma kienx statistikament differenti f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete.

Indeboliment epatiku

F'individwi b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (Klassijiet Child-Pugh A u B) is- C_{\max} u AUC medji ta' dapagliflozin kienu sa' 12% u 36% oġhla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom imqabbla għall-kontroll. Dawn id-differenzi ma kienux meqjusa klinikament rilevanti. F'individwi b'indeboliment epatiku sever (klassi Child-Pugh C) il-medja C_{\max} u AUC ta' dapagliflozin kienu 40% u 67% oġhla minn kontrolli b'saħħithom imqabbla, rispettivament.

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemmx żieda klinikament rilevanti fl-esponiment ibbażat fuq l-età biss f'individwi li għandhom sa' 70 sena. Madankollu, żieda fl-esponiment minħabba tnaqqis fil-funzjoni renali relatata mal-età huwa mistenni. Id-dejta li hemm mhumiex suffiċjenti sabiex jinkisbu konklużjonijiet dwar l-esponiment fil-pazjenti li għandhom > 70 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika u l-farmakodinamika (glukosurja) fit-tfal bid-dijabete mellitus tat-tip 2 ta' bejn l-10 u s-17-il sena kienu simili għal dawk osservati fl-adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 2.

Sess

L-AUC_{ss} ta' dapagliflozin fin-nisa kien stmat li jkun madwar 22% oġhla milli fl-irġiel.

Razza

Ma kienx hemm differenzi ta' rilevanza klinika bejn l-esponimenti sistemici fir-razzez Bojod, Suwed jew Ażjatiċi.

Piż tal-ġisem

L-esponiment għal dapagliflozin instab li jonqos b'żieda fil-piż. B'konsegwenza, pazjenti ta' piż baxx jista' jkollhom esponiment xi ftit oġhla u pazjenti ta' piż għoli jista' jkollhom esponiment xi ftit aktar baxx. Minkejja dan, id-differenzi fl-esponiment ma kienux meqjusa klinikament rilevanti.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-fertilità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin Dapagliflozin ma kkawżax tumuri la fil-ġrieden u l-anqas fil-firien bl-ebda doża evalwata fl-istudji dwar il-kanċerogeniċità li damu sentejn.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-ġhotja diretta ta' dapagliflozin lill-firien żgħar li qed jitreddgħu u esponiment indirett lejn tmiem it-tqala (perijodi ta' żmien li jikkorrispondu għat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala skont il-maturazzjoni renali tal-bniedem) u treddiġ huma kull wiehed assoċjati ma' żieda fil-frekwenza u/jew severità tad-dilatazzjonijiet pelviċi u tubulari tal-wild.

Fi studju dwar it-tossiċità fiż-żgħar, meta dapagliflozin ingħata direttament lill-firien żgħar minn jum 21 wara t-twelid sa' jum 90 wara t-twelid, dilatazzjonijiet renali pelviċi u tubulari kienu rrapportati fil-livelli tad-doži kollha; l-esponiment ta' wild bl-aktar doži baxxi eżaminati kienu ≥ 15 -il darba l-ogħla mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Dawn is-sejbiet kienu assoċjati ma' żiediet fil-piż tal-kliwi relatati mad-doża u tkabbir makroskopiku tal-kliwi li deher bid-doži kollha. Id-dilatazzjonijiet renali pelviċi u tubulari li deheru fl-annimali ż-żgħar ma ġewx lura għal kollox wara madwar xahar ta' perijodu ta' rkupru.

Fi studju separat tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, firien materni ngħataw doži minn jum 6 tal-ġestazzjoni sa' jum 21 wara l-ħlas, u l-wild kienu esposti indirettament *in utero* u permezz tat-treddiġ. (Studju satellitari twestaq sabiex jiġu evalwati l-esponimenti għal dapagliflozin fil-ħalib u l-wild.) Żieda fil-frekwenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni renali pelvika dehret meta l-wild ta' firien femminili ttrattati saru adulti, għalkemm dan seħħ biss bl-ogħla doži eżaminati (esponimenti materni u tal-wild għal dapagliflozin assoċjati kienu 1,415-il darba u 137-il darba, rispettivament, il-valuri fil-bniedem bl-ogħla doża rakkomandata). Aktar tossiċità fl-iżvilupp kienet limitata mat-tnaqqs fil-piż tal-ġisem tal-wild relatat mad-doża u li deher biss b'doži ≥ 15 mg/kg/jum (assoċjata ma' esponimenti tal-wild li huma ≥ 29 -il darba il-valuri fil-bniedem bl-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem). Tossiċità materna kienet evidenti biss bl-ogħla doża eżaminata u kienet limitata għal tnaqqis temporanju fil-piż tal-ġisem u konsum tal-ikel mad-doża. Il-livell fejn ma deherx effett avvers (NOAEL) għall-iżvilupp tat-tossiċità, l-aktar doża baxxa eżaminata, hija assoċjata ma' esponiment sistemiku matern multiplu li huwa madwar 19-il darba l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem.

Fi studji ulterjuri dwar l-iżvilupp tal-fetu-embrijun fil-firien u l-fniek, dapagliflozin ingħata għal intervalli li kienu jaħbtu mal-perijodi magġuri tal-organogenezi f'kull razza. Ma deherx tossiċitajiet materni u l-anqas fl-iżvilupp fil-fniek bl-ebda doża eżaminata; l-ogħla doża eżaminata hija assoċjata ma' esponiment sistemiku multiplu ta' madwar 1,191-il darba l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-fetu u l-anqas kien teratoġeniku b'esponimenti sa' 1,441-il darba l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose

Crospovidone (E1202)

Silicon dioxide (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (3350) (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja Alu/Alu

Daqsijiet tal-pakketti ta' 14, 28 u 98 pilloli miksijin b'rita ġo folji mhux imtaqba b'kalendarju.
Daqsijiet tal-pakketti ta' 30x1 u 90x1 pilloli miksijin b'rita ġo folji imtaqba b'doża individwali.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1052/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/003 98 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1052/006 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/007 28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/008 98 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita

EU/1/15/1052/010 90 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Novembru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Settembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immuniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30x1 pillola miksija b'rita

90x1 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1052/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/003 98 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Edistride 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 5 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI B'KALENDARJU MHUX IMTAQQBIN 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Edistride 5 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

It-Tnejn, It-Tlieta, L-Erbgħa, Il-Ħamis, Il-Ġimgħa, Is-Sibt, Il-Ħadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30x1 pillola miksija b'rita

90x1 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1052/006 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/007 28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/008 98 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Edistride 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 10 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI B'KALENDARJU MHUX IMTAQQBIN 10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Edistride 10 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

It-Tnejn, It-Tlieta, L-Erbgħa, Il-Ħamis, Il-Ġimgħa, Is-Sibt, Il-Ħadd

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Edistride 5 mg pilloli miksija b'rita
Edistride 10 mg pilloli miksija b'rita
dapagliflozin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Edistride u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Edistride
3. Kif għandek tiehu Edistride
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Edistride
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Edistride u għalxiex jintuża

X'inhu Edistride

Edistride fih is-sustanza attiva li tissejjah dapagliflozin. Tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "inibituri tal-ko-trasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2)". Dawn jaħdmu billi jimblokkaw il-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Billi jimblokkaw din il-proteina, iz-zokkor fid-demm (glukows), il-melħ (sodium) u l-ilma jitnehħew mill-ġisem tiegħek permezz tal-awrina.

X'inhu Edistride u għalxiex jintuża

Edistride jintuża biex jikkura:

- **Dijabete tat-tip 2**
 - f'adulti u tfal li għandhom 10 snin u aktar.
 - jekk id-dijabete tat-tip 2 tiegħek ma tkunx tista' tiġiikkontrollata bid-dieta u l-eżerċizzju.
 - Edistride jista' jintużawahdu jew flimkien ma' medicini oħra għall-kura tad-dijabete.
 - Huwa importanti li tkompli timxi mal-parir fuq id-dieta u l-eżerċizzju li tak it-tabib, spizjar jew infermier tiegħek.
- **Insuffiċjenza tal-qalb**
 - f'adulti (li għandhom 18-il sena u aktar) meta l-qalb ma tippompjax id-demm kif suppost.
- **Mard kroniku tal-kliewi**
 - f'adulti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa.

X'inhu d-dijabete tat-tip 2 u kif jgħin Edistride?

- F'dijabete tat-tip 2 ġismek ma jagħmilx biżżejjed insulina jew ma jkunx kapaċi juża l-insulina li jagħmel sew. Dan iwassal għal-livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tiegħek. Dan jista' jwassal għal problemi serji bħal mard tal-qalb jew tal-kliewi, għama u ċirkolazzjoni batuta f'dirgħajk u riġlejk.
- Edistride jaħdem billi jneħħi z-zokkor żejjed minn ġismek. Dan jista' jgħin ukoll biex jipprevjeni mard tal-qalb.

X'inhni insuffiċjenza tal-qalb u kif jgħin Edistride?

- Din it-tip ta' insuffiċjenza tal-qalb isseħħ meta l-qalb ma tippompjax demm għall-pulmun u l-bqija tal-ġisem kif suppost. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji u ħtieġa għal kura fi sptar.
- L-aktar sintomi komuni ta' insuffiċjenza tal-qalb huma tħossok bla nifs, tħossok għajjen jew għajjen hafna l-hin kollu, u nefha tal-għekiesi.
- Edistride jgħin jipproteġi l-qalb tiegħek milli tmur għall-agħar u jtejjeb is-sintomi tiegħek. Dan jista' jbaxxi l-ħtieġa tiegħek li tidhol l-isptar u jista' jgħin lil xi pazjenti jgħixu għal żmien itwal.

X'inhni marda kronika tal-kliewi u kif jgħin Edistride?

- Meta jkollok marda kronika tal-kliewi, il-kliewi tiegħek jistgħu jitolfu l-funzjoni tagħhom bil-mod. Dan ifisser li ma jkunux jistgħu jnaddfu u jiffiltraw id-demm tiegħek kif suppost. It-telf tal-funzjoni tal-kliewi jista' jwassal għal problemi mediċi serji u ħtieġa għal kura fl-isptar.
- Edistride jgħin jipproteġi l-kliewi tiegħek milli jitolfu l-funzjoni tagħhom. Dan jista' jgħin lil xi pazjenti biex jgħixu għal żmien itwal.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Edistride

Tihux Edistride

- jekk inti allergiku għal dapagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih

Ketoaċidożi dijabetika

- Jekk għandek id-dijabete u tesperjenza tħossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas jew għejja mhux tas-soltu, toġhma ħelwa jew metallika f'halqek jew riha tal-awrina jew tal-għaraq tiegħek differenti minn tas-soltu jew telf fil-piż f'qasir żmien.
- Is-sintomi ta' hawn fuq jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoaċidożi dijabetika" – problema rari iżda serja, xi kultant ta' periklu għall-ħajja li jista' jkollok bid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidożi dijabetika jista' jżied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv tal-alkoħol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew ħtieġa oġhla ta' insulina minħabba kirurgija maġġuri jew mard serju.
 - Meta tiġi kkurat b'Edistride, ketoaċidożi dijabetika tista' sseħħ anki jekk iz-zokkor fid-demm tiegħek ikun normali.

Jekk tissuspetta li għandek ketoaċidożi dijabetika, aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih u tihux din il-mediċina.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew:

- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġh, sensitività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew tal-parti bejn il-ġenitali u l-anus b'deni jew tħossok ġeneralment ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, li tissejjaħ faxxite nekrotizzanti tal-perinew jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier għandha tiġi kkurata immedjatament.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Edistride

- jekk għandek "dijabete tat-tip 1" – it-tip li normalment tibda meta tkun żgħir, u ġismek ma jipproduċix insulina. Edistride m'għandux jintuża biex jittratta din il-kundizzjoni.

- jekk għandek id-dijabete u għandek problema fil-kliewi – it-tabib tiegħek jista' jitolbok tiegħu mediċina addizzjonali jew differenti biex tikkontrolla z-zokkor fid-demmm tiegħek.
- jekk għandek problema fil-fwied – it-tabib tiegħek jista' jibdik fuq doża aktar baxxa.
- jekk qed tiegħu mediċini li jibaxxulek il-pessjoni tad-demmm (kontra l-ipertensjoni) u fil-passat kont tbat bil-pessjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni). Aktar tagħrif qed jingħata hawn taht 'Mediċini oħra u Edistride'.
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' zokkor fid-demmm tiegħek li jista' jgħamlek disidratat (titlef wisq fluwidu mill-ġisem). Dan ikun jista' jġri b'aktar probabilità jekk qed tiegħu pillola tal-pipi (dijuretika). Is-sinjali li jista' jkun hemm ta' deidratazzjoni qed jiġu elenkati f'sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tiegħu Edistride jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali.
- jekk għandek jew tiżviluppa dardir (tħossok imqalla), rimettar jew deni jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob. Dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jikkawżaw disidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex twaqqaf Edistride sakemm tirkupra biex tevita d-disidratazzjoni.
- jekk ta' spiss jaqbdok infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina. Din il-mediċina tista' tikkawża infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina u t-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jimmonitorjak aktar mill-qrib. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdel it-trattament tiegħek b'mod temporanju jekk tiżviluppa infezzjoni serja.

Jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalik (jew m'intix ċert), kellek lit-tabib, spizjar jew infermier tiegħek qabel ma tiegħu Edistride.

Id-dijabete u l-kura tas-saqajn

Jekk għandek id-dijabete, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarment u li taderixxi ma' kwalunkwe parir ieħor dwar il-kura tas-saqajn mogħti mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Glukows fl-awrina

Minħabba l-mod ta' kif jaħdem Edistride, l-awrina tiegħek ser tirriżulta pożittiva għaz-zokkor waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Anzjani (≥ 65 sena u aktar)

Jekk inti anzjan/a, jista' jkun hemm riskju akbar li l-kliewi tiegħek jaħdmu inqas tajjeb u li inti qed tiġi ttrattat/a b'mediċini oħrajn (ara wkoll "Il-funzjoni tal-kliewi" fuq u "Mediċini oħra u Edistride" taht).

Tfal u adolexxenti

Edistride jista' jintuża fi tfal li għandhom 10 snin u aktar għall-kura tad-dijabete tat-tip 2. M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal li għandhom inqas minn 10 snin.

Edistride mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb jew għall-kura ta' mard kroniku tal-kliewi, għaliex ma kienx studjat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Edistride

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek:

- jekk qieghed tiegħu mediċina li tintuża biex tneħħi l-ilma minn ġismek (dijuretika).
- jekk qieghed tiegħu mediċini oħra li jibaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demmm tiegħek bħall-insulina jew mediċina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħtik doża aktar baxxa ta' dawn il-mediċini biex jevita li jaqawlek il-livelli taz-zokkor aktar milli suppost (ipoglicemija).
- jekk qed tiegħu l-lithium għax Edistride jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demmm tiegħek.

Tqala u, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina. Għandek twaqqaf din il-mediċina jekk toħroġ tqila, minħabba li mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala. Kellek lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex tikkontrolla z-zokkor tiegħek waqt it-tqala.

Kellem lit-tabib tieghek jekk tixtieq jew qed tredda' qabel tiehu din il-medicina. Tuzax Edistride jekk qed tredda. Mhux maghruf jekk din il-medicina tohrogx mal-halib tal-mara.

Sewqan u thaddim ta' magni

Edistride m'ghandux jew ghandu ffit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Meta tiehu din il-medicina ma' medicini oħrajn li jissejhu sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawza livelli taz-zokkor baxxi wisq (ipoglicemija), li jistghu jikkawzaw sintomi bhal tregħid, għaraq u bidla fil-vista, u jistghu jeffettwaw il-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni.

M'ghandekx issuq jew tuza kwalunkwe għodda jew magni, jekk thossok sturdut waqt li tkun qed tiehu Edistride.

Edistride fih lactose

Edistride fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċertu tip ta' zokkor, għamel kuntatt mat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Edistride

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar, jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija pillola ta' 10 mg kuljum.
- It-tabib tieghek jista' jibdik fuq doża ta' 5 mg, jekk għandek problema fil-fwied.
- It-tabib tieghek ser jiktiblek riċetta għall-qawwa li tghodd għalik.

Kif tiehu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiħa ma' nofs tazza ilma.
- Tista' tiehu l-pillola tieghek mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Tista' tiehu l-pillola fi kwalunkwe ħin tal-gurnata. Madankollu, ipprova ħudha fl-istess ħin tal-gurnata. Dan jgħinek biex tiftakar tiehodha.

It-tabib tieghek jista' jiktiblek riċetta għal Edistride flimkien ma' medicina/medicini oħra. Ftakar biex tiehu din/dawn il-medicina/medicini l-oħra kif qallek it-tabib tieghek. Dan jgħinek tikseb l-aqwa riżultati għal saħħtek.

Id-dieta u l-eżercizzju jistghu jgħinu lil ġismek biex juza aħjar iz-zokkor fid-demm. Jekk għandek id-dijabete, huwa importanti li tibqa' fuq kwalunkwe dieta u programm ta' eżercizzju rakkomandat mit-tabib tieghek waqt li tkun qed tiehu Edistride.

Jekk tiehu Edistride aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli Edistride milli suppost, kellem lit-tabib tieghek jew mur fi isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina mieghek.

Jekk tinsa tiehu Edistride

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu pillola jiddependi minn kemm jonqos għad-doża li jmissek.

- Jekk ikun fadal 12-il siegħa jew aktar għad-doża li jmissek, hu id-doża ta' Edistride hekk kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- Jekk ikun fadal anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmissek, aqbez id-doża li nsejt. Imbagħad hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- M'ghandekx tiehu doża doppja ta' Edistride biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Edistride

Tieqafx tiehu Edistride mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk għandek id-dijabete, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jgħola mingħajr din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih jekk għandek xi whud minn dawn l-effetti sekondarji:

- **angjoedema**, tidher f'kazijiet rari hafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000).
Dawn huma s-sinjali ta' angjoedema:
 - nefha tal-wicc, ilsien jew griżmejn
 - diffikultajiet biex tibla'
 - horriqija u problemi bit-tehid tan-nifs
- **ketoacidozi dijabetika** - din hija rari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (tista' taffettwa sa persuna wahda minn kull 1,000)
Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi dijabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):
 - zieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
 - thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
 - ugigh fl-istonku
 - ghatax eccessiv
 - nifs mghaggel u fil-fond
 - konfuzjoni
 - nghas jew ghejja mhux tas-soltu
 - riha helwa fin-nifs tiegħek, toghma helwa jew metallika f'halqek jew riha tal-awrina jew tal-gharaq tiegħek differenti minn tas-soltu
 - telf fil-piz f'qasir zmien.

Dan jista' jsehh irrISPettivament mil-livell ta' zokkor fid-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf il-kura tiegħek b'Edistride b'mod temporanju jew b'mod permanenti.

- **faxxite nekrotizzanti tal-perinew** jew kankrena ta' Fournier, infezzjoni tat-tessut artab serja tal-ġenitali jew tal-parti bejn il-ġenitali u l-anus, li tidher f'kazijiet rari hafna.

Tkomplix tiehu Edistride u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju bhal:

- **infezzjoni fil-passagg tal-awrina**, tidher b'mod komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
Dawn huma s-sinjali ta' infezzjoni severa fil-passagg tal-awrina:
 - deni u/jew degħxiet
 - sensazzjoni ta' hruq meta tghaddi l-awrina (tagħmel pipi)
 - ugigh f'dahrek jew f'genbek.

Għalkemm mhux komuni, jekk tara d-demm fl-awrina tiegħek, ghid lit-tabib tiegħek minnufih.

Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok kwalnukwe effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- **livelli ta' zokkor fid-demm jtbaxxew** (ipoglicemija), li jidhru b'mod komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni) f'pazjenti bid-dijabete meta jkunu qed jieħdu din il-medicina ma' sulphonylurea jew insulina.
Dawn huma s-sinjali ta' zokkor baxx fid-demm:

- titrieghed, tghereq, thossok anzjuż hafna, qalbek thabbat imghaġġel
- thossok bil-ġuħ, uġiġħ ta' ras, bidla fil-vista
- bidla fil-burdata jew thossok konfuż.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif tikkura l-livelli taz-zokkor baxx fid-demm u x'għandek tagħmel jekk jaqbedek xi wiehed mis-sinjali ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra meta tkun qed tiehu Edistride:

Komuni

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riha mhux normali)
- uġiġħ fid-dahar
- skumdità meta tġhaddi l-ilma (awrina), tagħmel aktar awrina mis-soltu jew thoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar mis-soltu
- tibdil fl-ammont ta' kolesterol jew xaħmijiet fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- zidiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi (kif muri fit-testijiet) fil-bidu tal-kura
- tibdil fit-togħma
- sturdament
- raxx

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'kull 100 persuna)

- infezzjoni fungali
- titlef wisq fluwidu minn ġismek (deidratazzjoni, is-sinjali jistgħu jinkludu ħalq xott hafna jew iwahħal, tġhaddi ftit jew l-ebda awrina jew taħbit tal-qalb mghaġġel)
- għatx
- stitikezza
- tqum mill-irqad bil-lejl biex tagħmel l-awrina
- ħalq xott
- tnaqqis fil-piż
- zidiet fil-kreatinina (muriġa fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju) fil-bidu tal-kura
- zidiet fl-urea (muriġa fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju)

Rari hafna

- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulointerstizjali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Edistride

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Edistride

- Is-sustanza attiva hi dapagliflozin.
Kull pillola Edistride 5 mg miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin
Kull pillola Edistride 10 mg miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460i), lactose (ara sezzjoni 2 'Edistride fih lactose'), crospovidone (E1202), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
 - kisja tar-rita: poly(vinyl alcohol) (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol (3350) (E1521), talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Edistride u l-kontenut tal-pakkett

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor u tondi b'dijametru ta' 0.7 cm. Għandhom "5" fuq naħa u "1427" fuq in-naħa l-oħra.

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor u b'forma ta' djamant madwar 1.1 x 0.8 cm mid-dijagonali. Għandhom "10" fuq naħa u "1428" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Edistride 5 mg u Edistride 10 mg jiġu go folji tal-aluminju f'daqsijiet ta' pakketti ta' 14, 28 jew 98 pilloli miksijin b'rita go folji mhux imtaqqbin tal-kalendarju u 30x1 jew 90x1 pilloli miksijin b'rita go folji imtaqqbin b'doża individwali.

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu fis-suq f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Malta

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: +351 22 986 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>