

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Forxiga 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.

Forxiga 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)

Forxiga 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.

Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, konvessi miż-żewġ naħat, forma ta' djamant dijagonali b'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

Forxiga 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

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

### Mard kroniku tal-kliewi

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

## **4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

### 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.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Indeboliment renali*

Ebda tibdil fid-doża ma huwa meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-kliewi.

Minhabba esperjenza limitata, mhuwiex rakkomandat li jinbeda trattament b'dapagliflozin f'pazjenti b'GFR < 25/mL.

F'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2, l-effikaċja ta' dapagliflozin f'li jbaxxi l-glucose tonqos meta r-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (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 mhux 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 ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Forxiga jista' jittiehed mill-halq darba kuljum fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mal-ikel jew minghajr 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 "Ketoaċidozi dijabetika" fis-sezzjoni 4.4).

#### Indeboliment renali

Minhabba esperjenza limitata, mhuwiex rakkomandat li jinbeda trattament b'dapagliflozin f'pazjenti b'GFR < 25 mL/min.

L-effikaċja ta' dapagliflozin f'li jbaxxi l-glucose tiddependi fuq il-funzjoni renali, u tonqos 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 oġhla 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 jiżdied 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

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

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).

#### Ketoaċidozi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoaċidozi dijabetika (DKA), inklużi każijiet ta' periklu għall-ħajja u każijiet 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'zieda moderata biss fil-valuri ta' glucose fid-demmi, taħt 14 mmol/L (250 mg/dL).

Ir-riskju ta' ketoacidoži dijabetika għandu jiġi kkunsidrat fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal dardir, rimettar, anoressija, uġiġh addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu n-nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu jew ngħas. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal ketoacidoži immedjatament jekk issehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mil-livell ta' *glucose* fid-demm.

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

Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar minhabba proċeduri kirurġiċi maġġuri jew mard mediku serju akut. Monitoraġġ ta' ketoni huwa rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli ta' keton fid-demm huwa ppreferut mill-awrina. Il-kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda meta l-valuri tal-keton ikunu normali u l-kundizzjoni tal-pazjent tkun stabbilizzata.

Qabel jinbeda dapagliflozin, għandhom jiġu kkunsidrati fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidoži.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju ogħla 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'deidratizzjoni severa, pazjenti li għalihom id-doži tal-insulina huma mnaqqsa u pazjenti b'żieda fir-rekwiziti tal-insulina minhabba 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 giet 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 urgenti u kura bl-antibijotiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ifittxu attenzjoni medika jekk jesperjenzaw kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġh, sensittività, eritema jew nefha fil-parti ġenitali jew perineali, b'deni jew għeja. Kun af li tista' tidher infezzjoni uroġenitali jew jista' jidher axxess perineali qabel faxxite nekrotizzanti. Jekk tiġi suspettata kankrena ta' Fournier, Forxiga 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 ( $\geq 65$ 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-pressjoni 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 g'ewx studjati.

#### Mard kroniku tal-kliewi

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

#### Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riglejn

Fi studji kliniċi fit-tul fid-dijabete mellitus tat-tip 2, g'iet osservata zieda fil-każijiet ta' amputazzjoni tal-parti t'isfel tar-riglejn (primarjament is-saba' l-kbir tas-sieq) 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 jiehdu Forxiga 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 jiehdu din il-mediċina.

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

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### *Dijuretici*

Dapagliflozin jista' jżid mal-effett diuretiku ta' thiazide u diuretici 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'taħlita ma' dapagliflozin f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Il-metabolizmu 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 jinghataw fl-istess hin li jġu 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, glimepride, 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'indutturi oħrajn (eż carbamazepin, phenytoin, phenobarbital) mhux mistenni.

Wara l-ġhotja ta' dapagliflozin flimkien ma' mefenamic acid (inibitur ta' UGT1A9), żieda 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-konċentrazzjoni 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-konċentrazzjoni 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 żieda ta' 19 % fl-AUC ta' simvastatin u 31% żieda fl-AUC ta' aċidu ta' simvastatin. Iż-żieda ta' esponimenti ta' simvastatin u aċidu ta' simvastatin mhumieq 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 mhumieq affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jieħdu inibituri SGLT2. Huwa rakkomandat 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.

## Treddiġh

Mhux magħruf jekk dapagliflozin u/jew il-metaboli tiegħu joħorġux 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 iredġu (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jstax jiġi eskluż. Dapagliflozin m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

## 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**

Forxiga 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.

### **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'analizi kollettiva speċifikata minn qabel ta' 13-il studju ta' perjodu qasir (sa 24 ġimgħa) ikkontrollat bil-plaċebo bi 2,360 individwu kkurati b'dapagliflozin 10 mg u 2,295 kkurati bi plaċebo.

Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari b'dapagliflozin fid-dijabete mellitus tat-tip 2 (l-istudju DECLARE, ara sezzjoni 5.1), 8,574 pazjent irċiew dapagliflozin 10 mg u 8,569 irċiew 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 frekwenti 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  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. 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  $\geq 25$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

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  $\geq 25$  sa  $\leq 75$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, u b'albuminurja (proporzjon ta' albumina kreatinina fl-awrina [UACR]  $\geq 200$  u  $\leq 5000$  mg/g). It-trattament kompli jekk l-eGFR waqgħet għal livelli taħt 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

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 fl-istudji kliniċi<sup>a</sup> kkontrollati bil-placebo u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq**

<b>Klassi tas-sistema tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni*</b>	<b>Mhux Komuni**</b>	<b>Rari</b>	<b>Rari hafna</b>	
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati <sup>*,b,c</sup> Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina <sup>*,b,d</sup>	Infezzjoni fungali <sup>**</sup>		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier) <sup>b,i</sup>	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' SU jew insulina) <sup>b</sup>	Ketoacidożi dijabetika (meta jintuża f'dijabete mellitus tat-tip 1) <sup>b,i,k</sup>	Jonqos il-volum <sup>b,c</sup> Għatx <sup>**</sup>	Ketoacidożi dijabetika (meta jintuża f'dijabete mellitus tat-tip 2) <sup>b,i,k</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament				
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			Stitikezza <sup>**</sup> Ħalq xott <sup>**</sup>			
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Raxx <sup>j</sup>			Anġjoedema	
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i>		Ugħigh fid-dahar <sup>*</sup>				
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja <sup>*,f</sup>	Nokturja <sup>**</sup>			Nefrite tubulointerstiżjali

<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali ** Prurite ġenitali**			
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit <sup>g</sup> Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi waqt il-kura inizjali <sup>b</sup> Dislipidemja <sup>h</sup>	Żieda tal-kreatinina fid-demm waqt il-kura inizjali <sup>**,b</sup> Żieda tal-urea fid-demm <sup>**</sup> Tnaqqis fil-piż <sup>**,**</sup>			

<sup>a</sup>It-tabella turi dejta sal-24 ġimgħa (terminu-qasir) mingħajr rigward għas-salvataġġ glicemiku.

<sup>b</sup>Ara is-sottosezzjoni korrispondenti hawn taht għal aktar informazzjoni.

<sup>c</sup>Vulvovaginite, 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, axxess fil-vulva.

<sup>d</sup>Infezzjoni 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.

<sup>e</sup>Tnaqqis fil-volum jinkludi it-termini definiti minn qabel: eż deidratazzjoni, ipovolumja, pressjoni baxxa.

<sup>f</sup>Poliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, zieda fil-produzzjoni tal-awrina.

<sup>g</sup>Il-bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.30% għal 10 mg dapagliflozin kontra -0.33% għal plaċebo. Valuri tal-ematokrit >55% ġew irrapportati f' 1.3% tal-individwi kkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' 0.4% tal-individwi fuq plaċebo

<sup>h</sup>Il-bidla medja perċentwali mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' plaċebo, rispettivament, kienet: kolesterol totali 2.5% kontra 0.0%; kolesterol HDL 6.0 % kontra 2.7%; kolesterol LDL 2.9% kontra -1.0%; trigliceridi -2.7% kontra -0.7%.

<sup>i</sup> ara sezzjoni 4.4.

<sup>j</sup>Permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid 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 plaċebo (dapagliflozin, N=5936, Kull kontroll, N=3403), il-frekwenza tar-raxx kienet simili għal dapagliflozin (1.4%) u kull kontroll (1.4%), rispettivament.

<sup>k</sup>Irrappurtata fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (DECLARE). Il-frekwenza hija bbażata fuq rata annwali.

\*Irrapportati f'  $\geq 2\%$  tal-individwi u  $\geq 1\%$  aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' plaċebo.

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

## 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 plaċebo, 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 plaċebo, rispettivament), u individwi li kellhom dawn l-infezzjonijiet fil-passat kellhom aktar probabilità 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 plaċebo.

Fl-istudju DAPA-HF, l-ebda pazjent ma rrapporta avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet ġenitali fil-grupp ta' dapagliflozin u wiehed fil-grupp tal-plaċebo. 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 pazjent 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 ta' avvenimenti avversi li wasslu għat-twaqqif minhabba li ebda infezzjoni ġenitali ma ġiet irrappurtata għal pazjenti minghajr dijabete.

#### *Faxxite 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, ġew irrappurtati 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 ntuzat fl-istudji kliniċi fid-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 glimepiride, fil-ġimgħat 24 u 48, episodji minuri ta' ipoglicemija kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ikkurat b'dapagliflozin 10 mg ma' glimepiride (6.0% u 7.9% rispettivament) milli fil-grupp bi plaċebo ma' glimepiride (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 osservati biss f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2.

Fl-istudju DAKA-CPD, ġew irrappurtati avvenimenti maġġuri 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-anġjotensina (ACE-I)/ imblokkaturi ta' riċettur tat-tip 1 tal-anġjotensina II (ARB). F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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-rizultati 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.

#### Ketoacidozi 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 indaq 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, 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 wieħed fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, ma ġewx irrappurtati avvenimenti ta' DKA f'ebda 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 wiehed mill-gruppi ta' dapagliflozin u placebo. Fl-istudju DELIVER, in-numri 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 (0.3%) fil-grupp tal-placebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, l-għadd ta' pazjenti 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 minghajr 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 ta' 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  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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  $\geq 30$  u  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (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'  $\leq 44$  mikromol/L ( $\leq 0.5$  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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup> fil-grupp ta' dapagliflozin u -1.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> għal dapagliflozin u -4.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> għall-placebo. F'DELIVER, it-tnaqqis fl-eGFR medja wara xahar wiehed kien -3.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-grupp ta' dapagliflozin u -0.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> fil-grupp ta' dapagliflozin u -3.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-grupp tal-placebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, l-eGFR naqset maż-żmien kemm fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo. It-tnaqqis inizjali (jum 14) fl-eGFR medja kien ta' -4.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-grupp ta' dapagliflozin u -0.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-grupp tal-plaċebo. Wara 28 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet ta' -7.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-grupp ta' dapagliflozin u -8.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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 imnizzla 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 jjiem 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) ingħataw 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' emodijaliżi 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), 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-pressjoni intraglomerulari. Dan flimkien mad-dijurezi ożmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, 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-kliwi. Il-benefiċċji kardijaċi u għall-kliwi ta' dapagliflozin ma jiddependux biss fuq l-effett li jbaxxi l-glukows fid-demem 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-plazma u b'hekk iwassal għat-tneħħija tal-glukows mal-awrina. Din l-eskrezzjoni ta' glukows (effett glukuretiku) tidher wara l-ewwel doża, hija kontinwa fl-intervall ta' 24- siegħa u tinzamm għat-tul tal-kura. L-ammont ta' glukows li jitneħħa mill-kliewi b'dan il-mekkanizmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni ta' glukows fid-demem u l-GFR. Għalhekk, f'individwi bi glukows normali fid-demem, dapagliflozin għandu propensità baxxa li jikkawża l-ipoglicemija. Dapagliflozin ma jimpeddixx 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 imneħħi fl-awrina deheru f'individwi b'saħħithom u f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara l-ġhotja ta' dapagliflozin. Madwar 70 g ta' glukows kienu mneħħija 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' tneħħija 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' żieda 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' Forxiga; 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 wiehed kellu perijodu ta' kura ta' 28 ġimgħa, u studju wiehed 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 ħamsin fil-mija (50%) kellhom indeboliment renali ħafif u 11% kellhom indeboliment renali moderat. Wiehed u ħamsin fil-mija (51%) tal-individwi kienu rġiel, 84% kienu Bojod, 8% kienu Ażjatiċi, 4% kienu Suwed u 4% kienu minn gruppi ta' razzez oħra. Wiehed u tmenin fil-mija (81%) tal-individwi kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)  $\geq 27$ . 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'Forxiga 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'ġimgħa 24 (LOCF<sup>a</sup>) ta' studju kontrollat bi placebo b'dapagliflozin bhala monoterapija**

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

<sup>a</sup>LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvatagg għal individwi salvati) miġjuba minn qabel

<sup>b</sup>L-individwi kollha randomizzati li ħadu mill-anqas doza waħda tal-prodott mediċinali studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

<sup>c</sup>Medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

\*Valur- $p < 0.0001$  kontra l-placebo

<sup>§</sup> 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-ġimgħa, kontrollat b'mod attiv (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat), Forxiga kien 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-HbA1c simili mil-linja bażi sa' ġimgħa 52, imqabbel ma' glipizide, b'hekk juri li mhux inferjuri (Tabella 3). F'ġimgħa 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f'HbA1c kienet -0.32% għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide. Fil-ġimgħa 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c kien ta' -0.10% għal dapagliflozin u ta' 0.20% għal glipizide. Fil-ġimgħat 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-ġimgħa 104 u fil-ġimgħa 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<sup>a</sup>) fl-istudju kkontrollat b'mod attiv meta mqabbel ma' dapagliflozin ma' glipizide miżjud ma' metformin

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

<sup>a</sup>LOCF: L-ahħar osservazzjoni miġjuba minn qabel

<sup>b</sup>Individwi randomised u kkurati mil-linja bażi u b'mill-anqas kejl 1 tal-effikaċja wara l-linja bażi

<sup>c</sup> Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

<sup>d</sup>Mhux inferjuri għal glipizide + metformin

\*valur-p < 0.0001

Dapagliflozin miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr 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-istudju 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 mingħajr 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 mingħajr prodotti mediċinali li jbaxxu l-livell ta' glukożju 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<sup>a</sup>) b'dapagliflozin f'tahlita miżjud ma' metformin jew sitagliptin (bi jew minghajr metformin)**

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

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/jum;

<sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/kuljum

<sup>a</sup> LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) miġjuba minn qabel

<sup>b</sup>L-individwi kollha randomised li ħadu mill-anqas doża wahda tal-medikament studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

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

<sup>1</sup>glimepiride 4 mg/jum;

<sup>2</sup>Metformin (formulazzjonijiet li jerġu l-medicina mill-ewwel jew bil-mod)  $\geq 1500$  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.

<sup>a</sup>Pazjenti randomizzati u kkurati b'kejl tal-effikaċja fil-linja bażi u mill-anqas kejl wieġed ta' wara l-linja bażi.

<sup>b</sup>Kolonna 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)

<sup>c</sup>Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

<sup>d</sup>LOCF: 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 jbaxxu l-glukożju

**Tabella 6. Risultati ta' studji kontrollati bil-plaċebo fuq 24-ġimgħa (LOCF<sup>a</sup>) 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 <sup>2</sup>	± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Linja bażi (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-0.90	-0.30
Differenza minn plaċebo (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-1.67	0.02
Differenza minn plaċebo (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
<b>Medja tad-doża tal-insulina kuljum (IU)<sup>1</sup></b>		
Linja bażi (medja)	77.96	73.96
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-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

<sup>a</sup>LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel jew fid-data tal-ewwel żieda gradwali fl-insulina, jekk meħtieġa) miġjuba minn qabel

<sup>b</sup>L-individwi kollha randomised li ħadu mill-aqnas doża waħda tal-medikament studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

<sup>c</sup> 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

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

<sup>2</sup>Hamsin 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 6), u wasslet għal tnaqqis ikbar fl-FPG (meta mqabbel mal-komponenti individwali) u fil-piż tal-ġisem (meta mqabbel ma' metformin).

**Tabella 7. Ir-rizultati fil-ġimgha 24 (LOCF<sup>a</sup>) fi studju kkontrollat b'mod attiv ta' terapija ta' kombinazzjoni ta' dapagliflozin u ta' metformin combination f'pazjenti li ma' għewx ikkurati preċedentement**

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

<sup>a</sup>LOCF: l-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ ta' pazjenti salvati) miġjuba 'l quddiem

<sup>b</sup>L-individwi kollha magħżula b'mod każwali li ħadu mill-inqas doża waħda ta' prodott medicinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir

<sup>c</sup>Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

\*p-value <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) tqabblet 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 ġimgha ta' dapagliflozin u exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod meta mqabbel 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
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Linja bażi (medja)	9.29	9.25	9.26
Bidla mil-linja bażi <sup>a</sup>	-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)
<b>Individwi (%) li jilhqqu HbA1c &lt; 7%</b>	44.7	19.1	26.9
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi (medja)	92.13	90.87	89.12
Bidla mil-linja bażi <sup>a</sup>	-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-ġimgha, N=numru ta' pazjenti, CI=intervall ta' kunfidenza.

<sup>a</sup>Medji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-linja bażi fit-28 ġimgha huma mmudellati permezz ta' mudell imhallat b'kejljet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA1c fil-linja bażi (< 9.0% or ≥ 9.0%), il-ġimgha, u l-kura skont l-interazzjoni tal-ġimgha 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 kejljet 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-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'ġimgha 1 tal-kura u baqa fil-istudji estiżi sa' ġimgha 104.

Terapija kkombinata ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar fl-FPG fit-28 ġimgha -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 ddedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, il-kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-FPG f'ġimgha 24: -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) meta mqabbel ma' -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) għall-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 jerhi l-medicina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar f' sagħtejn wara l-glukożju prandjali fit-28 ġimgħa meta mqabbel ma' wiehed mill-prodotti medicinali 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 jerhi l-medicina bil-mod uriet tnaqqis konsiderevolment ikbar fil-piż meta mqabbel ma' wiehed mill-prodotti medicinali biss (Tabella 8).

Studju ta' 24 ġimgħa f' 182 individwi dijabetiċi permezz ta' assorbimetrija b'raġġi-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-xaham fil-ġisem imkejje bid-DXA minflok tessut mingħajr xaħam jew telf ta' fluwidi. Kura b'Forxiga ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut tal-adipożju vixxerali meta mqabbel ma' kura bil-placebo ma' metformin f'sottostudju b'ritratti ta' reżonanza manjetika.

### Pressjoni tad-demmm

F'analizi 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-demmm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-piż dijastolika tad-demmm kontra -0.5 mmHg fil-piż sistolika tad-demmm 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 jerhi l-medicina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar fi pressjoni tad-demmm s fit-28 ġimgħa (-4.3 mmHg) meta mqabbel ma' dapagliflozin waħdu (-1.8 mmHg,  $p < 0.05$ ) u exenatide li jerhi l-medicina bil-mod waħdu (-1.2 mmHg,  $p < 0.01$ ).

F'zewġ 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 wiehed 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 għaž-żewġ studji, dapagliflozin 10 mg flimkien ma' kura antidijabetika normali ta titjib f'HbA1c u naqqas il-piż sistolika tad-demmm kkontrollata bi placebo bhala medja bi 3.1 u 4.3 mmHg, rispettivament.

Fi studju ddedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR  $\geq 45$  sa  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, il-kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-piż sistolika meta l-pazjent ikun bilqiegħda f'ġimgħa 24: -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għall-placebo ( $p < 0.05$ ).

Kontroll glicemiku f'pazjenti b'indeboliment renali moderat CKD 3A (eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

L-effikaċja ta' dapagliflozin ġiet evalwata fi studju ddedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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'ġimgha 24 ta' studju kkontrollat bi plaċebo ta' dapagliflozin f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Il-medja tal-inqas kwadri agġustata għall-valur tal-linja bażi

<sup>c</sup> Derivata minn medji agġustati 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'ġimgha 24 bhala monoterapija (bidla medja agġustata mil-linja bażi: -2.04% u 0.19% għal dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament) u bhala terapija miżjud ma' metformin (bidla medja agġustata 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 wahda 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/m<sup>2</sup>.

Fil-linja bażi, 10.0% tal-pazjenti kellhom storja ta' insufficjenza tal-qalb. L-eGFR medja kienet 85.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 7.4% tal-pazjenti kellhom eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 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' dhul 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*

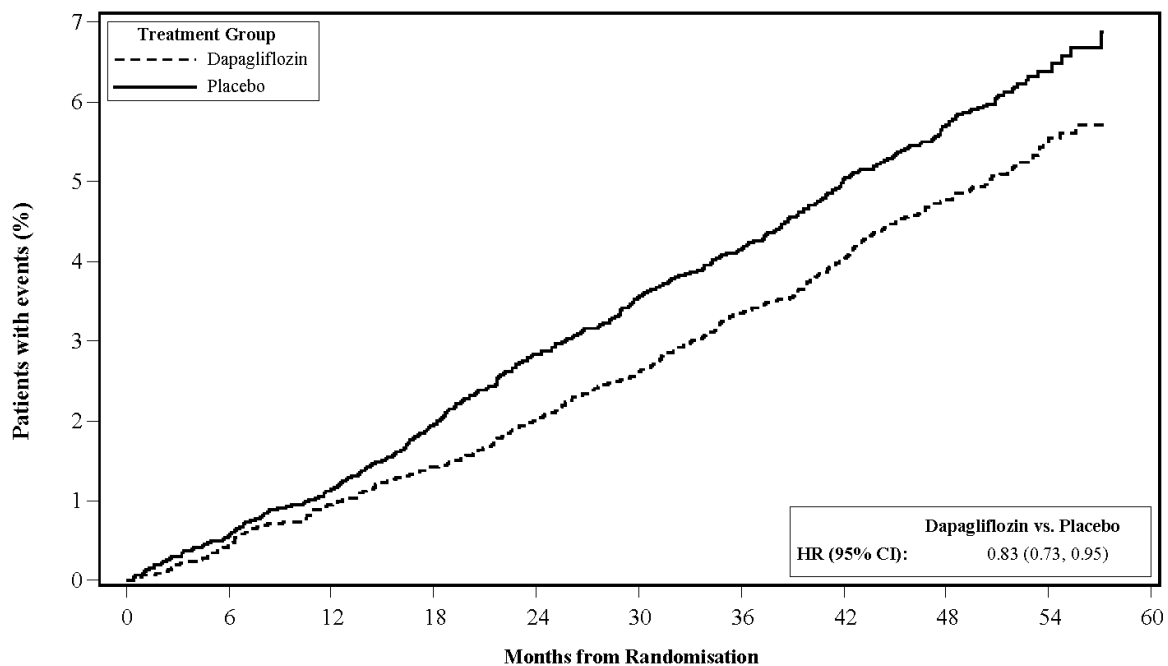
Dapagliflozin 10 mg wera nuqqas ta' inferjorità kontra placebo għall-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (p minn naħa waħda < 0.001).

*Insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari*

Dapagliflozin 10 mg wera superjorità kontra placebo fil-prevenzjoni tal-kompost ta' dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari (Figura 1). Id-differenza fl-effett tal-kura kienet xprunata minn dhul 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' dhul 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
<b>Treatment Group</b>	<b>Grupp ta' Kura</b>

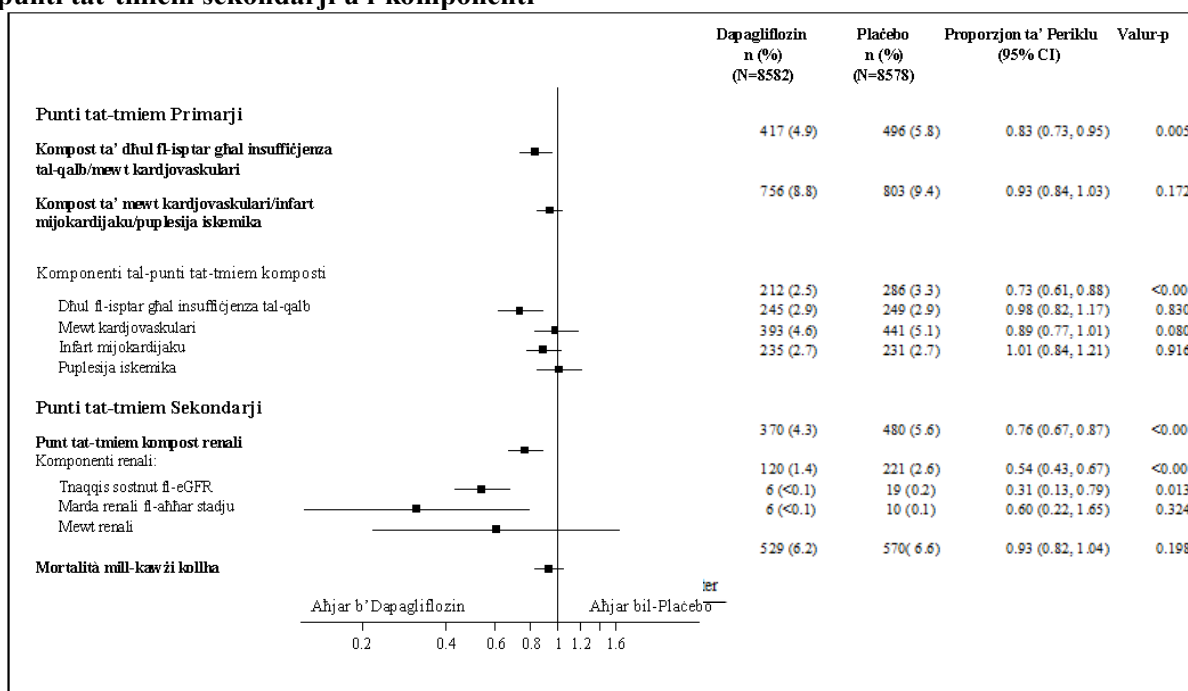
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Plaċebo
<b>Dapagliflozin vs. Placebo</b>	<b>Dapagliflozin meta mqabbel ma' Plaċebo</b>
<b>HR (95% CI):</b>	<b>HR (95% CI):</b>
<b>Patients with events (%)</b>	<b>Pazjenti b'avvenimenti (%)</b>
<b>Months from Randomisation</b>	<b>Xhur mir-Randomizzazzjoni</b>
<b>Patients at risk</b>	<b>Pazjenti f'riskju</b>

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 il-plaċebo ma ntwerietx għal MACE (p=0.172). Il-punt tat-tmiem 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**



Punt tat-tmiem kompost renali definit bħala: tnaqqis sostnut ikkonfermat ta'  $\geq 40\%$  fl-eGFR sa eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u/jew marda renali fl-aħħar stadju (dijaliżi  $\geq 90$  jum jew trapjant tal-kliwi, eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sostnuta kkonfermata) u/jew mewt tal-kliwi 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) għaż-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 plaċebo.

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' plaċebo.

## Insuffiċjenza tal-qalb

*L-istudju DAPA-HF: Insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni mnaqqsa ta' ħruġ 'il barra (LVEF ≤ 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] ≤ 40%) biex jiddetermina l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo, meta jiżded ma' terapija ta' standard ta' kura ta' sfond, fuq l-incidenta ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġar.

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.

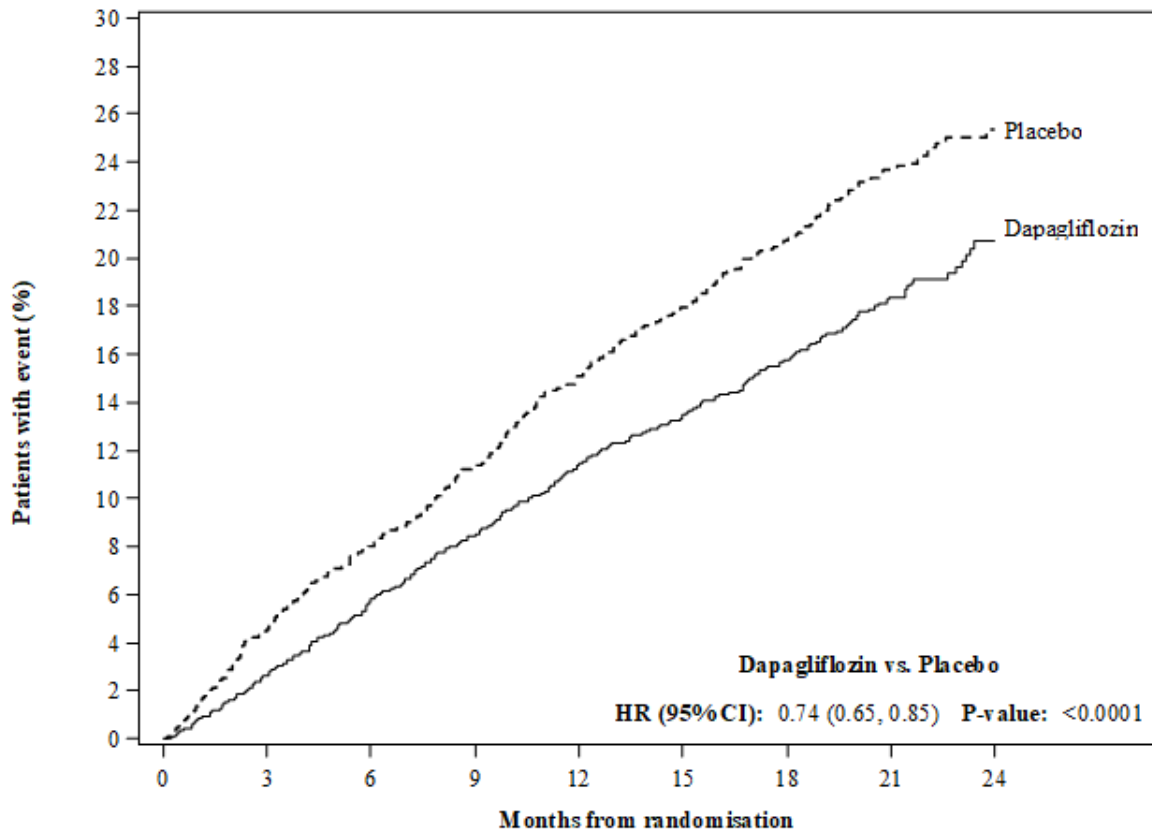
Fil-linja bażi, 67.5 % tal-pazjenti ġew ikklassifikati bħala NYHA klassi II, 31.6 % klassi III u 0.9 % klassi IV, il-LVEF medjana kienet ta' 32 %, 56 % tal-insuffiċjenzi tal-qalb kienu iskemiċi, 36 % kienu mhux iskemiċi u 8 % kienu ta' etjoloġija mhux magħrufa. F'kull grupp ta' kura, 42 % tal-pazjenti 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 ≥ 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 m<sup>2</sup> fir-registrazzjoni ġew inkluzi fl-istudju. L-eGFR medja kienet ta' 66 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 41 % tal-pazjenti kellhom eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 15 % kellhom eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

*Mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġar*

Dapagliflozin kien superjuri għall-placebo fil-prevenzjoni tal-punt tat-tmjem tal-kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, dhul 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 id-durata 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**



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

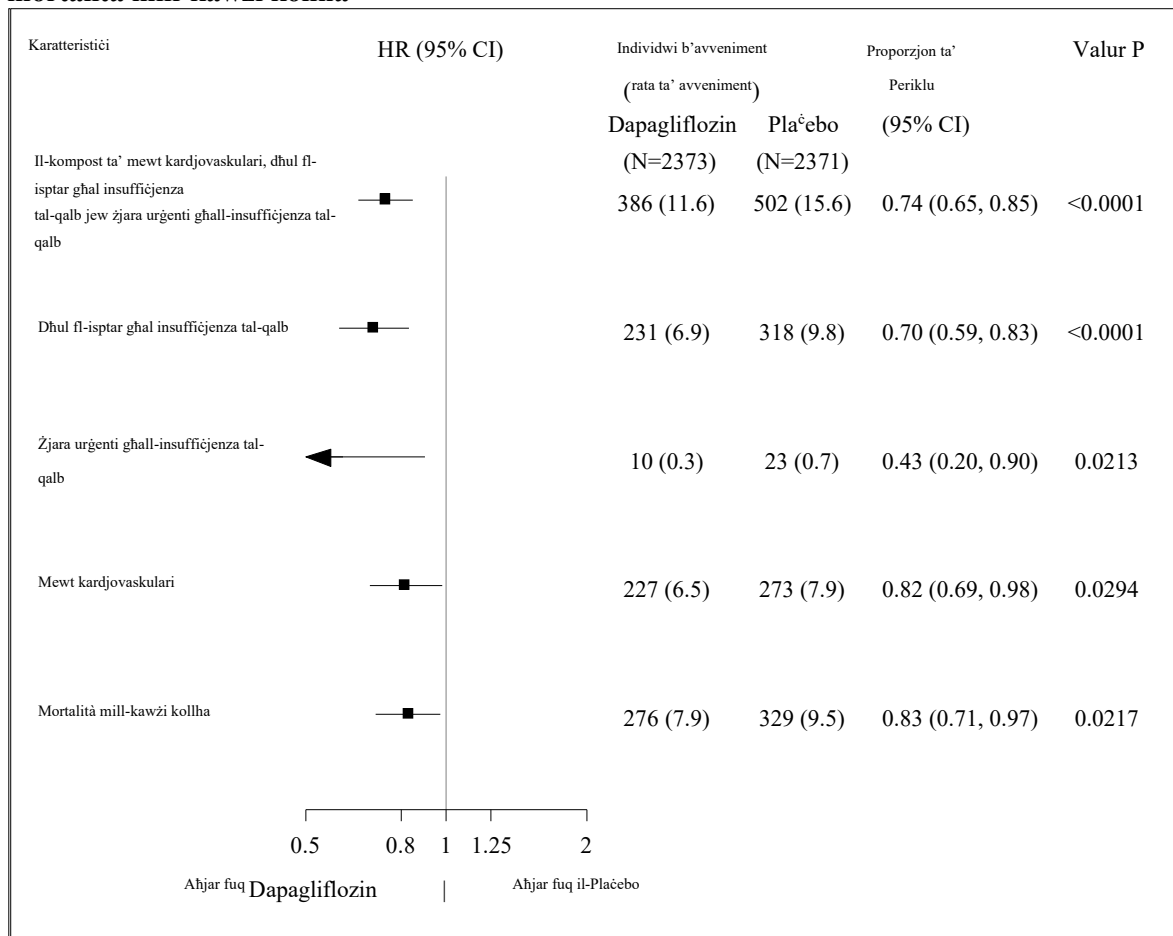
EN	MT
Patients with event (%)	Pazjenti b'avveniment (%)
Placebo	Plaċebo
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Dapagliflozin vs. Placebo	Dapagliflozin kontra Plaċebo
HR (95% CI):	HR (95% CI):
P-value:	Valur p:
Months from randomisation	Xhur mir-randomizzazzjoni
Patients at risk	Pazjenti f'riskju

Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb għet definita bhala valutazzjoni urġenti u mhux ipplanata 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-Emerġenza, u li kienet teħtieġ kura għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar (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-plaċebo (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' incidenza ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar 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-plaċebo fil-punt tat-tmiem tal-kompost primarju kien ukoll konsistenti f'sottogrupperi 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' Kardjomijopatija tal-Belt Kansas (KCCQ-TSS), li jikkwalifika l-frekwenza u s-severità tas-sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb, inkluż għeja, 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-placebo fis-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb, kif imkejjejl mil-linja bażi f'xahar 8 fil-KCCQ-TSS, (Proporzjon ta' Rebh 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-qalb 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 ogħla għall-grupp ta' kura b'dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo. 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-placebo. 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 n <sup>a</sup> =2086	Placebo n <sup>a</sup> =2062	Proporzjon ta' proabbiltà <sup>c</sup> (95% CI)	valur p <sup>f</sup>
	n (%) tjiebu <sup>b</sup>	n (%) tjiebu <sup>b</sup>		
<b>Titjib</b>				
≥ 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
<b>Deterjorament</b>	<b>n (%) marru għall-agħar<sup>d</sup></b>	<b>n (%) marru għall-agħar<sup>d</sup></b>	<b>Proporzjon ta' proabbiltà<sup>e</sup> (95% CI)</b>	<b>valur p<sup>f</sup></b>
≥ 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

<sup>a</sup> Numru ta' pazjenti b'KCCQ-TSS osservat jew li mienu qabel 8 xhur.

<sup>b</sup> Numru ta' pazjenti li kellhom titjib osservat ta' mill-inqas 5, 10 jew 15-il punt mil-linja bażi. Il-pazjenti li mienu qabel il-punt taż-żmien mogħti jingħaddu bhala li ma tjiwbux.

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

<sup>d</sup> Numru ta' pazjenti li kellhom deterjorament osservat ta' mill-inqas 5 jew 10 punti mil-linja bażi. Il-pazjenti li mienu qabel il-punt taż-żmien mogħti jingħaddu bhala li marru għall-agħar.

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

<sup>f</sup> Il-valuri p huma nominali.

### Nefropatija

Kien hemm ftit avvenimenti tal-punt tat-tmiem tal-kompost renali (tnaqqs 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-placebo.

*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, multiċentru,

randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti li għandhom  $\geq 40$  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-aġġar.

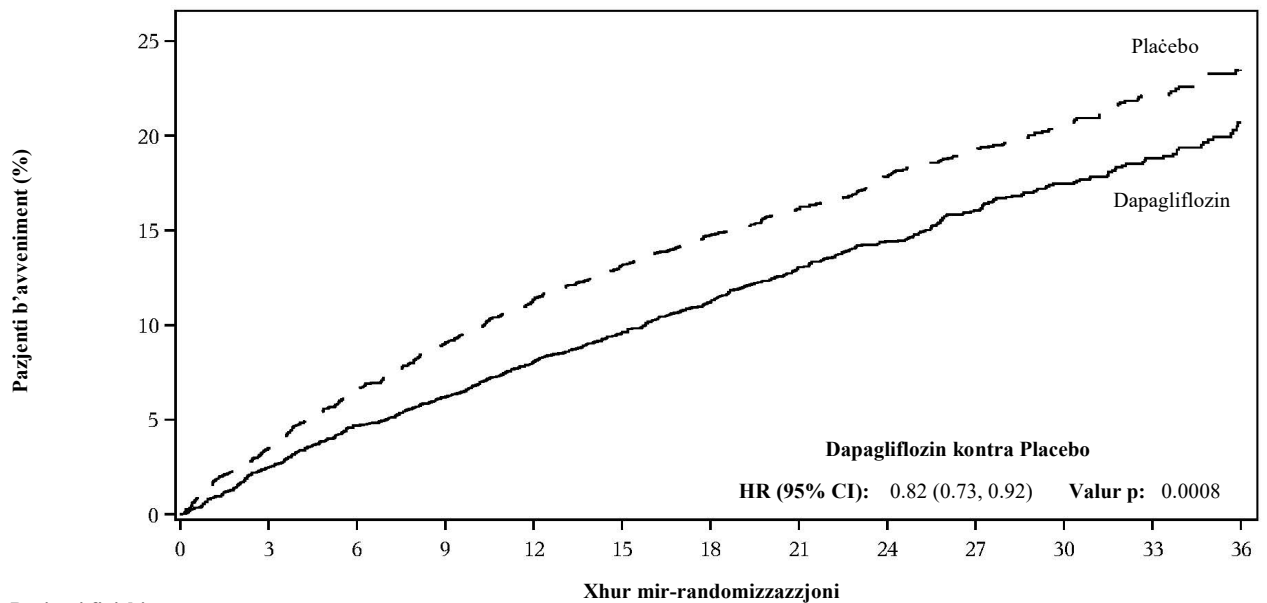
Mis-6,263 pazjent, 3,131 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 3,132 għall-placebo u ġew segwiti għal medjan ta' 28 xahar. L-istudju kien jinkludi 654 (10 %) pazjent b'insuffiċjenza tal-qalb subakuta (definiti b'hala randomizzati waqt dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew fi żmien 30 jum mill-ħruġ 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 b'hala 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 m<sup>2</sup>, 49 % tal-pazjenti kellhom eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 23 % kellhom eGFR  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, u 3 % kellhom eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Dapagliflozin kien superjuri għall-placebo fit-tnaqqis tal-inċidenza 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 0.82 [95% CI 0.73, 0.92]; p=0.0008) (Figura 5).

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



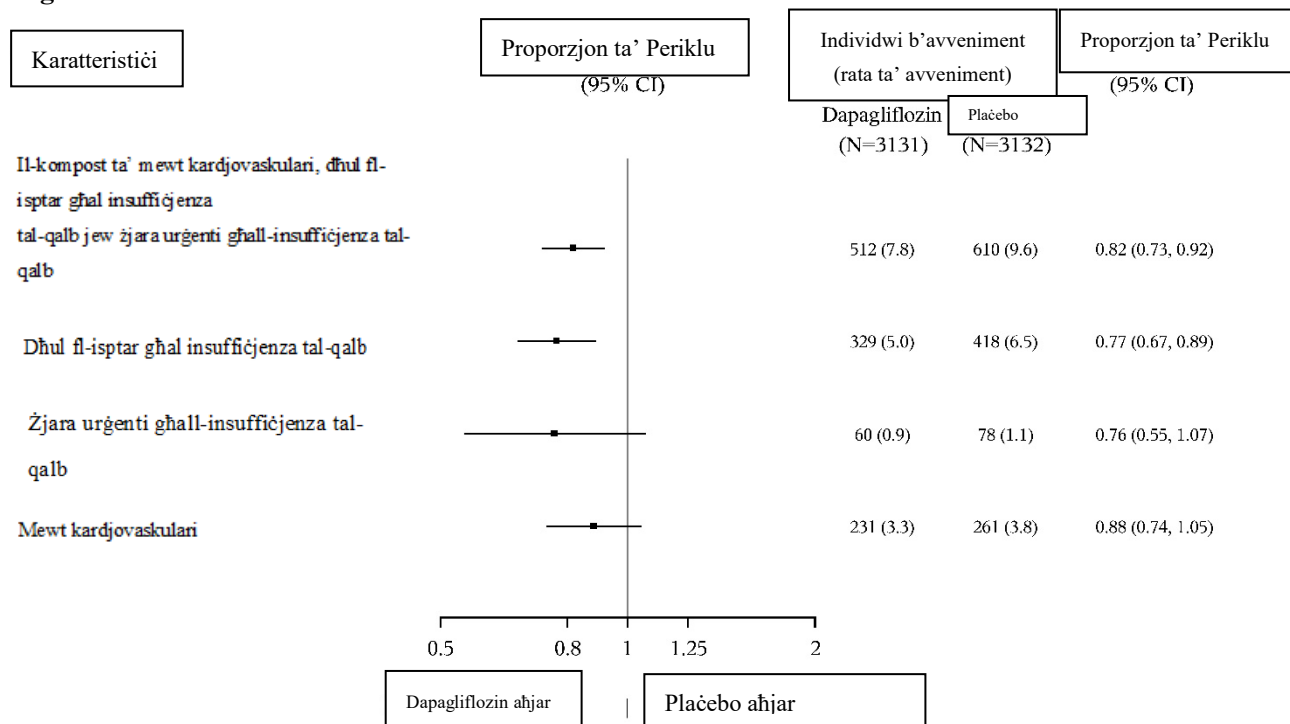
Pazjenti f'riskju	Xhur mir-randomizzazzjoni												
Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb ġiet definita b'hala valutazzjoni urġenti u mhux ippjanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet teħtieġ trattament għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġġar (minbarra sempliċiment zieda fid-dijuretiċi orali).

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

Il-Figura 6 tipprezenta 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 tehtiegħ trattament għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġġar (minbarra sempliċiment zieda fid-dijuretici orali).

In-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti uniċi huwa n-numru effettiv tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jiġix mizjud 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. 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-placebo fit-tnaqqis tan-numru totali ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (definiti bhala l-ewwel dħul 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-placebo (Proporzjon ta' Rata 0.77 [95% CI 0.67, 0.89];  $p=0.0003$ ).

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin fuq il-placebo 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-placebo 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 ( $\geq 5$  punti) jew kbir ( $\geq 14$ -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 placebo 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 % fuq placebo esperjenzaw deterjorament kbir (Proporzjon ta' Probabbiltà 0.70 [95% CI 0.55, 0.88]). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib żgħir sa moderat ( $\geq 13$ -il punt) jew titjib kbir ( $\geq 17$ -il punt) ma kienu 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 urgenti 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

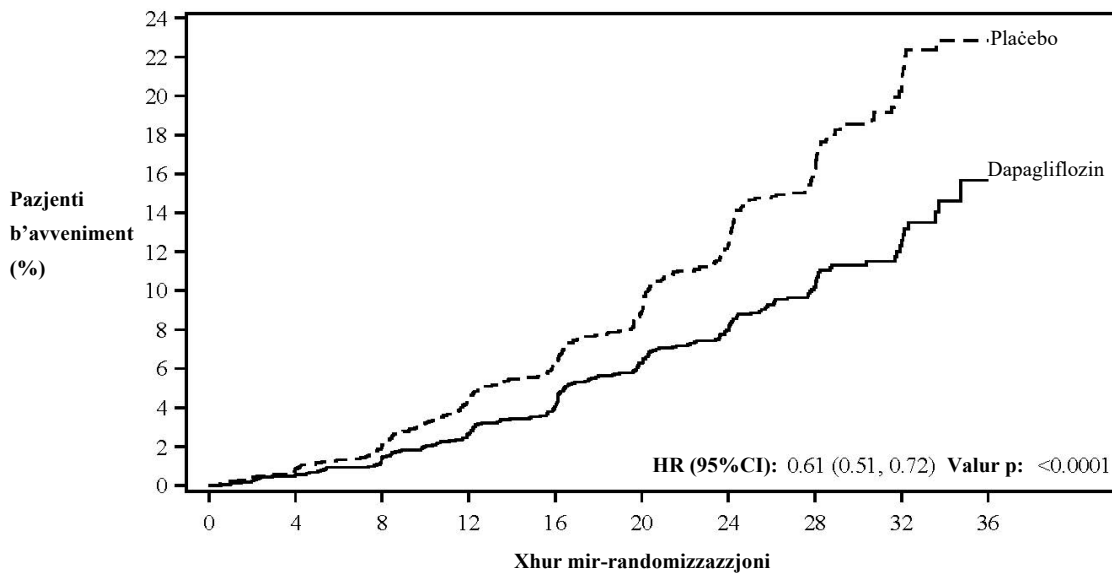
L-Istudju biex jiġi Evalwat l-Effett ta' Dapagliflozin fuq l-Eżiti tal-Kliewi u l-Mortalità Kardjovaskulari f'Pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliewi (DAPA-CKD) kien studju internazzjonali, multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi (CKD) b'eGFR  $\geq 25$  sa  $\leq 75$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u albuminurja (UACR  $\geq 200$  u  $\leq 5000$  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-inciċenza 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 m<sup>2</sup> sostnuta, 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 m<sup>2</sup> matul l-istudju u seta' jitkompla 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 m<sup>2</sup> u l-UACR medjan kien 949.3 mg/g, 44.1% tal-pazjenti kellhom eGFR 30 sa  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 14.5% kellhom eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. 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 għal placebo fil-prevenzjoni tal-punt tat-tmiem kompost primarju ta' tnaqqis sostnut ta'  $\geq 50\%$  fl-eGFR, li laħaq 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 f'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**



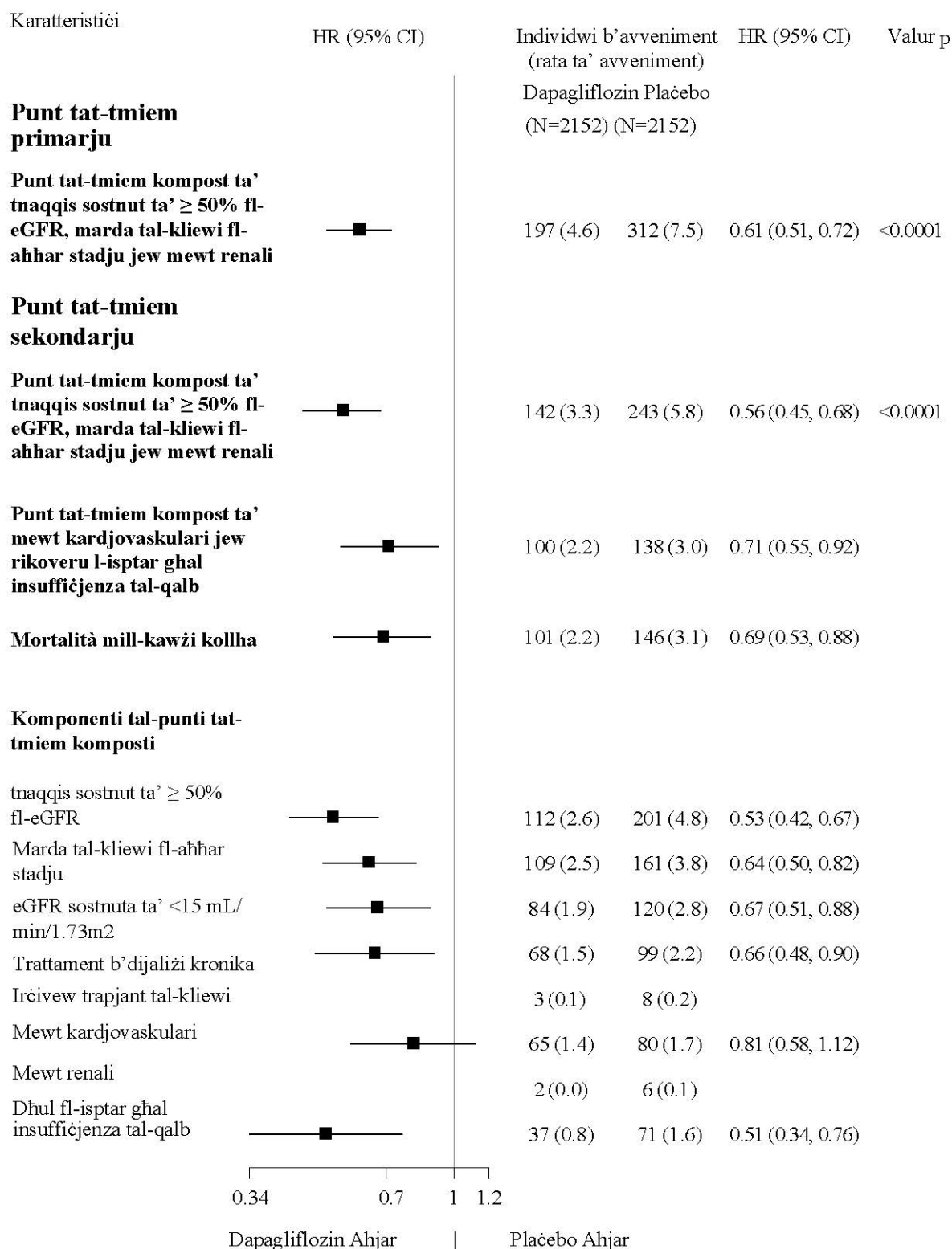
**Pazjenti f'riskju**

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-inciżenza 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 u rikoveru l-isptar għal insufficjenza tal-qalb. It-trattament b'dapagliflozin tejjeb is-sopravivenza globali f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi bi tnaqqis sinifikanti fil-mortalità mill-kawżi kollha (Figura 8).

**Figura 8: Effetti tat-trattament għall-punti tat-tmiem komposti primarji u sekondarji, il-komponenti individwali tagħhom u l-mortalità mill-kawżi 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 sottogruppi 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 tal-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 minghajr dijabete.

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin fuq il-plaċebo fuq il-punt tat-tmiem primarju kien ukoll konsistenti f'sottogruppi ewlenin oħrajn, inkluż 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 zieda 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'  $\geq 18$ -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-effikaċċja 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-għotja fl-istat sajjem. Valuri tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{\tau}$  ta' dapagliflozin fl-istat fiss medju ġeometriku wara dożi 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-għotja ta' doża ta' 10 mg hija 78%. L-għotja 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 Forxiga jista' jingħata mal-ikel jew wahdu.

### 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-oħra 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% bħala dapagliflozin mhux mibdud. Wara l-ghotja ta' doża ta' 50 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-dapagliflozin, 96% kien rekuperat, 75% fl-awrina u 21% fl-ippurġar. Fl-ippurġar, madwar 15% tad-doża tneħħiet bħala 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 hafif, moderat jew sever (hekk kif determinat mill-clearance mill-plażma ta' iohexol) kellu esponimenti sistemici medji ta' dapagliflozin ta' 32%, 60% u 87% oghla, 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 hafna 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 hafif, 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-rizultati preċedenti, l-AUC imbassra tal-mudell kienet oghla f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, u ma kinitx 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 hafif jew moderat (Klassijiet Child-Pugh A u B) is- $C_{\max}$  u AUC medji ta' dapagliflozin kienu sa' 12 u 36% oghla, 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% oghla minn kontrolli b'saħħithom imqabbla, rispettivament.

### Anzjani ( $\geq 65$ 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<sub>ss</sub> ta' dapagliflozin fin-nisa kien stmat li jkun madwar 22% oghla 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi 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-kanċeroġenicità li damu sentejn.

#### Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-ghotja 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 treddiġħ huma kull wieħed 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-dożi kollha; l-esponiment ta' wild bl-aktar dożi baxxi eżaminati kienu  $\geq 15$ -il darba l-oġhla mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Dawn is-sejbiet kienu assoċjati ma' żiediet fil-piż tal-kliewi relatati mad-doża u tkabbir makroskopiku tal-kliewi li deher bid-dożi 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 dożi minn jum 6 tal-ġestazzjoni sa' jum 21 wara l-hlas, u l-wild kienu esposti indirettament *in utero* u permezz tat-treddiġħ. (Studju satellitari twestaq sabiex jiġu evalwati l-esponimenti għal dapagliflozin fil-halib 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-oġhla dożi eżaminati (esponimenti materniċi u tal-wild għal dapagliflozin assoċjati kienu 1,415-il darba u 137-il darba, rispettivament, il-valuri fil-bniedem bl-oġhla doża rakkomandata). Aktar tossiċità fl-iżvilupp kienet limitata mat-tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-wild relatat mad-doża u li deher biss b'dożi  $\geq 15$  mg/kg/jum (assoċjata ma' esponimenti tal-wild li huma  $\geq 29$ -il darba il-valuri fil-bniedem bl-oġhla doża rakkomandata fil-bniedem). Tossiċità materna kienet evidenti biss bl-oġhla 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-oġhla 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 maġġuri tal-organogenezi f'kull razza. Ma deherx tossiċitajiet materni u l-anqas fl-iżvilupp fil-fniek bl-ebda doża eżaminata; l-oġhla doża eżaminata hija assoċjata ma' esponiment sistemiku multiplu ta' madwar 1,191-il darba l-oġhla 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-oġhla 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

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

#### Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

#### Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

Daqsijiet tal-pakketti ta' 14, 28 u 98 pilloli miksijin b'rita ġo folji mhux imtaqba b'kalendarju.  
Daqsijiet tal-pakketti ta' 10x1, 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 jittiehdu 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-liġijiet 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**

### Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/12/795/001 14-il pillola miksijin b'rita  
EU/1/12/795/002 28 pillola miksijin b'rita  
EU/1/12/795/003 98 pillola miksijin b'rita  
EU/1/12/795/004 30 x 1 (doża individwali) pillola miksijin b'rita  
EU/1/12/795/015 90 x 1 (doża individwali) pillola miksijin b'rita

### Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/12/795/006 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/007 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/008 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/009 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/010 90 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/011 10 x 1 (doża waħda) pilloli miksija b'rita

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 2012  
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' Awwissu 2017

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <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 MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

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-reqwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES 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**

Forxiga 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 miksija 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/1/12/795/001 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/002 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/003 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/004 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/005 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**

forxiga 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**

Forxiga 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 MEDIĊINALI**

Forxiga 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**

Forxiga 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 miksija b'rita

10x1 pilloli miksija 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' taghrif 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/1/12/795/006 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/007 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/008 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/009 30 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/010 90 x 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita  
EU/1/12/795/011 10 x 1 (doża waħda) pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

forxiga 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**

Forxiga 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 MHUX IMTAQQBIN 10 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Forxiga 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

**Forxiga 5 mg pilloli miksija b'rita**  
**Forxiga 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 Forxiga u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Forxiga
3. Kif għandek tiehu Forxiga
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Forxiga
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Forxiga u għalxiex jintuża

#### X'inhu Forxiga

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

#### Għalxiex jintuża Forxiga

Forxiga 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' tiġi ikkontrollata bid-dieta u l-eżerċizzju.
  - Forxiga jista' jintuża waħdu 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-kliwi**
  - f'adulti b'funzjoni tal-kliwi mnaqqsa.

#### X'inhidijabete tat-tip 2 u kif jista' jgħin Forxiga?

- 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-kliwi, għama, u ċirkolazzjoni batuta f'dirgħajk u f'riġlejk.
- Forxiga jaħdem billi jneħhi z-zokkor żejjed minn ġismek. Dan jista' jgħin ukoll biex jipprevjeni mard tal-qalb.

#### X'inhidinsuffiċjenza tal-qalb u kif jgħin Forxiga?

- 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 hteġa għal kura fi sptar.
- L-aktar sintomi komuni ta' insuffiċjenza tal-qalb huma thossok bla nifs, thossok għajjen jew għajjen hafna l-hin kollu, u nefha tal-għekiesi.
- Forxiga jgħin jipprotegi l-qalb tiegħek milli tmur għall-agħar u jtejjeb is-sintomi tiegħek. Dan jista' jbaxxi l-hteġa tiegħek li tidhol l-isptar u jista' jgħin lil xi pazjenti jgħixu għal żmien itwal.

### **X'inhi marda kronika tal-kliewi u kif jgħin Forxiga?**

- Meta jkollok marda kronika tal-kliewi, il-kliewi tiegħek jistgħu jtilfu 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 hteġa ta' rikoveru l-isptar.
- Forxiga jgħin biex jipprotegi lill-kliewi tiegħek milli jtilfu l-funzjoni tagħhom. Dan jista' jgħin lil xi pazjenti jgħixu għal żmien itwal.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Forxiga**

### **Tiehux Forxiga:**

- jekk inti allerġiku 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**

#### **Ketoacidozi dijabetika:**

- Jekk għandek id-dijabete u thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx, ugiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas mhux tas-soltu jew għejja, riha helwa ta' mnifsejk, toġhma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek jew telf fil-piż f'qasir żmien.
- Is-sintomi ta' hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' "ketoacidozi dijabetika" - problema rari iżda serja, xi kultant ta' periklu għall-hajja li jista' jkollok minhabba d-dijabete minhabba livelli oġhla ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jirriżultaw fit-testijiet.
- Ir-riskju ta' żvilupp ta' ketoacidozi dijabetika jista' jizjed b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew b'żonn ikbar tal-insulina minhabba operazzjoni maġġuri jew mard serju.
- Meta tiġi kkurat b'Forxiga, ketoacidozi dijabetika tista' sseħħ anki jekk iz-zokkor fid-demm tiegħek ikun normali.

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

#### **Faxxite nekrotizzanti tal-perniew:**

- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa kombinazzjoni ta' sintomi ta' ugiġh, sensitività, hmura, jew nefha tal-ġenitali jew tal-parti bejn il-ġenitali u l-anus b'deni jew thossok ġeneralment ma tiflahx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-hajja, li tissejjah faxxite nekrotizzanti tal-perniew 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 Forxiga**

- jekk għandek "diabete tat-tip 1" – it-tip li normalment tibda meta tkun żgħir, u ġismek ma jipproduċix insulina. Forxiga m'għandux jintuża biex jittratta din il-kundizzjoni.
- jekk għandek id-dijabete u għandek problema fil-kliewi – it-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tiehu mediċina addizzjonali jew differenti biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- jekk għandek problema fil-fwied – it-tabib tiegħek jista' jibdik fuq doża aktar baxxa.

- jekk qed tiehu mediċini li jbaxxulek il-pessjoni tad-demem (kontra l-ipertensjoni) u fil-passat kont tbat bil-pessjoni tad-demem baxxa (ipotensjoni). Aktar tagħrif qed jingħata hawn taħt 'Mediċini oħra u Forxiga'.
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' zokkor fid-demem tiegħek li jista' jgħamlek disidratat (titlef wisq fluwidu mill-ġisem). Dan ikun jista' jigri b'aktar probabilità jekk qed tiehu pillola tal-pipi (dijuretika). Is-sinjali li jista' jkun hemm ta' deidratazzjoni qed jiġu elenkati f'sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Forxiga jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali.
- jekk għandek jew tiżviluppa dardir (thossok imqalla), rimettar jew deni jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob. Dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jikkawżaw disidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex twaqqaf Forxiga sakemm tirkupra biex tevita d-disidratazzjoni.
- jekk ta' spiss jaqbdok infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalik (jew m'intix ċert), kellew lit-tabib, spiżjar jew infermier tiegħek qabel ma tiehu Forxiga.

### **Id-dijabete u l-kura tas-saqajn**

Jekk għandek id-dijabete, huwa importanti li tiċċekkja saqajn 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 Forxiga, l-awrina tiegħek ser tirriżulta pożittiva għaz-zokkor waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

### **Tfal u adolexxenti**

Forxiga 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.

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

### **Mediċini oħra u Forxiga**

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

- jekk qiegħed tiehu mediċina li tintuża biex tneħhi l-ilma minn ġismek (dijuretika).
- jekk qiegħed tiehu mediċini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demem 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 tiehu l-lithium għax Forxiga jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demem 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 tiehu din il-mediċina. Għandek twaqqaf din il-mediċina jekk toħroġ tqila, minħabba li mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala. Kellew lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex tikkontrolla z-zokkor tiegħek waqt it-tqala.

Kellew lit-tabib tiegħek jekk tixtieq jew qed tredda' qabel tiehu din il-mediċina. Tużax Forxiga jekk qed tredda. Mhux magħruf jekk din il-mediċina toħroġ mal-ħalib tal-mara.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Forxiga m'għandux jew għandu ffit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Meta tiehu din il-mediċina ma' mediċini oħrajn li jissejhu sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli taz-zokkor baxxi wisq (ipoglicemija), li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal tregħid, għaraq u bidla fil-vista, u jistgħu jeffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.



M'għandekx issuq jew tuża kwalunkwe għodda jew magni, jekk tħossok sturdut waqt li tkun qed tieħu Forxiga.

### **Forxiga fih lactose**

Forxiga fih lactose (zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċertu tip ta' zokkor, għamel kuntatt mat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **3. Kif għandek tieħu Forxiga**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, mal-ispiżjar, jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kemm għandek tieħu**

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

#### **Kif tieħu din il-mediċina**

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

It-tabib tiegħek jista' jiktiblek riċetta għal Forxiga flimkien ma' mediċina/mediċini oħra. Ftakar biex tieħu din/dawn il-mediċina/mediċini l-oħra kif qallek it-tabib tiegħek. Dan jgħinek tikseb l-aqwa riżultati għal saħħtek.

Id-dieta u l-eżerċizzju jistgħu jgħinu lil ġismek biex juża z-zokkor fid-demmm aħjar. Jekk għandek id-dijabete, huwa importanti li tibqa' fuq kwalunkwe dieta u programm ta' eżerċizzju rakkomandat mit-tabib tiegħek waqt li tkun qed tieħu Forxiga.

#### **Jekk tieħu Forxiga aktar milli suppost**

Jekk tieħu aktar pilloli Forxiga milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur fi isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

#### **Jekk tinsa tieħu Forxiga**

X'għandek tagħmel jekk tinsa tieħu 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' Forxiga 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, aqbeż id-doża li nsejt. Imbagħad hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tieħu doża doppja ta' Forxiga biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

#### **Jekk tieqaf tieħu Forxiga**

Tieqafx tieħu Forxiga mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk għandek id-dijabete, iz-zokkor fid-demmm tiegħek jista' jgħola mingħajr din il-mediċina.

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**Kellem tabib jew mur sal-eqreb sptar minnufih jekk ghandek xi whud minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:**

- **anġjoedema**, tidher f'kazijiet rari hafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000). Dawn huma s-sinjali ta' anġjoedema:
  - nefha tal-wiċċ, ilsien jew griżmejn
  - diffikultajiet biex tibra'
  - horriqija u problemi bit-tehid tan-nifs
- **ketoacidozi dijabetika** - din hija rari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) u rari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (tista' taffettwa sa persuna 1 minn 1,000) Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi dijabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):
  - livelli ogħla ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
  - thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
  - uġiġh fl-istonku
  - għatx eċċessiv
  - nifs mghaġġel u fil-fond
  - konfużjoni
  - nghan mhux tas-soltu jew għejja
  - riha helwa ta' mnifsejk, toġhma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek
  - telf fil-piż f'qasir żmien

Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell taz-zokkor fid-demmm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek b'Forxiga b'mod temporanju jew 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 Forxiga u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju bħal:**

- **infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina**, tidher b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10). Dawn huma s-sinjali ta' infezzjoni severa fil-passaġġ tal-awrina:
  - deni u/jew degħxiet
  - sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina (tagħmel pipi)
  - uġiġh f'dahrek jew f'ġenbek.

Għalkemm mhux komuni, jekk tara d-demmm fl-awrina tiegħek, għid 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-demmm jitbaxxew** (ipoglicemija) li jidhru b'mod komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni) f'pazjenti bid-dijabete li jkun qed jieħdu din il-medicina ma' sulphonylurea jew insulina Dawn huma s-sinjali ta' zokkor baxx fid-demmm:
  - titriegħed, tgħereq, thossok anzjuż hafna, qalbek thabbat imghaġġel
  - thossok bil-ġuħ, uġiġh ta' ras, bidla fil-vista
  - bidla fil-burdata jew thossok konfuż.

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

## **Effetti sekondarji ohra meta tkun qed tiehu Forxiga:**

### **Komuni**

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

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

- titef wisq fluwidu minn ġismek (deidratazzjoni, is-sinjali jistgħu jinkludu ħalq xott ħafna jew iwaħħal, tghaddi ftit jew l-ebda awrina jew taħbit tal-qalb mgħaġġel)
- għatx
- stitikezza
- tqum mill-irqad bil-lejl biex tagħmel l-awrina
- ħalq xott
- tnaqqis fil-piż
- żidiet fil-kreatinina (muriġa fit-testijiet tad-demmm tal-laboratorju) fil-bidu tal-kura
- żidiet fl-urea (muriġa fit-testijiet tad-demmm tal-laboratorju)

Rari ħafna

- 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 effetti 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' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Forxiga**

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 ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħekdwar 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 Forxiga**

- Is-sustanza attiva hi dapagliflozin.  
Kull pillola Forxiga 5 mg miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.  
Kull pillola Forxiga 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 ‘Forxiga fih lactose’), crospovidone (E1202), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
- kisja tar-rita: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

#### **Kif jidher Forxiga u l-kontenut tal-pakkett**

Forxiga 5 mg pilloli miksija b’rita huma sofor u tondi b’dijametru ta’ 0.7 cm. Ghandhom “5” fuq naħa waħda u “1427” fuq in-naħa l-oħra.

Forxiga 10 mg pilloli miksijin b’rita huma sofor u b’forma ta’ djamant madwar 1.1 x 0.8 cm mid-dijagonali. Ghandhom “10” fuq naħa u “1428” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Forxiga 5 mg jiġu ġo folji tal-aluminju f’daqsijiet ta’ pakketti ta’ 14, 28 jew 98 pillola miksija b’rita ġo folji mhux imtaqqbin tal-kalendarju u 30x1 jew 90x1 pillola miksija b’rita ġo folji mtaqqbin b’doża individwali. Il-pilloli Forxiga 10 mg jiġu ġo folji tal-aluminju f’daqsijiet ta’ pakketti ta’ 14, 28 jew 98 pilloli miksijin b’rita ġo folji mhux imtaqqbin tal-kalendarju u 10x1, 30x1 jew 90x1 pilloli miksijin b’rita ġo folji imtaqqbin b’doża individwali.

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

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

#### **Manifattur**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
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-Tqeghid 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**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, 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

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**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>