

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 25 mg ta' lactose anhydrous.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Forxiga huwa indikat f'adulti li għandhom aktar minn 18-il sena jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex itejjeb il-kontroll glicemiku bħala:

Monoterapija

Meta d-dieta u l-eżerċizzju waħidhom ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq f'pazjenti li għalihom l-użu ta' metformin huwa meqjus mhux xieraq minhabba nuqqas ta' tolleranza.

Terapija miżjuda ma' terapija oħra

Flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluża l-insulina, meta dawn, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għad-dejta disponibbli fuq it-tahlit differenti).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Monoterapija u terapija miżjuda ma' terapija oħra

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum għal monoterapija u bħala terapija miżjuda ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluża l-insulina. Meta dapagliflozin jintuża flimkien mal-insulina jew sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina, bħal sulphonylurea, doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina għandu jitqies sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Forxiga mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (pazjenti bi clearance tal-kreatinina [CrCl] < 60 ml/min jew rata stmata tal-filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m², ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Mhux mehtieġ tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment renali hafif.

Indeboliment tal-fwied

Mhux mehtieġ tibdil fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment epatiku hafif 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)

B'mod ġenerali mhux rakkomandat tibdil fid-doża ibbażat fuq l-età. Il-funzjoni renali u r-riskju li jitbaxxa l-volum għandu jitqies (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-esperjenza terapewtika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar, mhux rakkomandat li tinbeda terapija b'dapagliflozin .

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin fit-tfal minn età ta' 0 sa' < 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 shaħ.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Forxiga m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1 jew għall-kura ta' ketoacidosi tad-dijabete.

Użu f'pazjenti b'indeboliment renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. (ara sezzjoni 4.2). F'individwi b'indeboliment renali moderat (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m²), proporzjon oġġla ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' żieda tal-kreatinina, phosphorous, ormon tal-paratirojde (PTH) u pressjoni baxxa, meta mqabbla mal-placebo. Forxiga mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m²). Forxiga ma ġiex studjat f'kazijiet ta' indeboliment renali sever (CrCl < 30 ml/min jew eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) jew mard renali fl-aħħar-stadju (ESRD).

Monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel jinbenda dapagliflozin u mill-anqas kull sena, minn hemm-il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2)
- Qabel ma jinb dew prodotti mediċinali fl-istess hin li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni renali u perjodikament minn hemm-il quddiem
- F'kazijiet meta l-funzjoni renali tkun qed toqrob indeboliment renali, u mill-anqas darbtejn sa' 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni renali taqa' taħt CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m², kura b' dapagliflozin għandha titwaqqaf.

Użu f' pazjenti b' indeboliment epatiku

Hemm esperjenza limitata fi provi 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, pressjoni baxxa u/jew bi zbilanċ fl-elettroliti

Minhabba l-mod ta' kif jahdem, dapagliflozin iżid id-dijuresi assoċjata ma' tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 5.1), li jista' jkun aktar qawwi f' pazjenti li jkollhom konċentrazzjonijiet tal-glukows fid-demem għoljin hafna.

Dapagliflozin mhux rakkomandat għall-użu f' pazjenti li qed jirċievu dijuretiki loop (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom volum baxx. eż. minhabba mard akut (bħal mard gastrointestinali).

Għandha ssir kawtela f' pazjenti li l-waqa' tal-pressjoni tad-demem b' dapagliflozin tista' tkun ta' riskju, bħal pazjenti li jkun magħruf li qed isofru minn mard kardjovaskulari, pazjenti b' terapija kontra l-pressjoni għolja li fil-passat kellhom pressjoni baxxa jew pazjenti anzjani.

Għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu dapagliflozin, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis tal-volum, monitoraġġ bir-reqqa tal-istat tal-volum (eż eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demem, 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

Kazijiet rari ta' ketoaċidozi dijabetika (DKA), inkluż kazijiet ta' periklu għall-ħajja, ġew irrapportati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti kkurati b' inibituri SGLT2, inkluż dapagliflozin. F' numru ta' kazijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b' żieda moderata biss tal-valuri tal-*glucose* fid-demem, taħt 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b' doża oġhla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidozi dijabetika għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħad-dardir, ir-rimettar, l-anoreksja, l-uġiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu nifs, konfużjoni, għejja mhux tas-soltu jew irqad. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoaċidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħħu, irrispettivament mil-livell tal-*glucose* fid-demem. F' pazjenti fejn hemm suspett jew dijanjozi ta' DKA, il-kura b' dapagliflozin għandha titwaqqaf minnufih.

Il-kura għandha tiġi interrotta f' pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal proċeduri magħguri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Fiż-żewġ kazijiet, kura b' dapagliflozin tista' terġa' tinbada meta l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

Qabel il-bidu ta' dapagliflozin, fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippre-disponuhom għal ketoaċidozi għandhom jitqiesu.

Pazjenti li jistgħu jkunu f' riskju oġhla ta' DKA jinkludu pazjenti b' rizerva ta' funzjoni baxxa ta' beta-ċelluli (eż. pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 b' C-peptide baxx jew dijabete awtoimmuni mohbija fl-adulti (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b' kundizzjonijiet li jwasslu għal teħid restritt tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li għalihom jitnaqqsu d-dozi tal-insulina u pazjenti b' rekwiziti miżjuda tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż tal-alkoħol. L-inibituri SGLT2 għandhom jintużaw b' kawtela f' dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' kura bl-inibituri SGLT2 f'pazjenti b'DKA preċedenti waqt il-kura b'inibitur SGLT2 mhuwiex rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat fattur preċipitanti ċar iehor u solvut.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u dapagliflozin ma għandux jintuża għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Data limitata mill-provi kliniċi tissuġġerixxi li d-DKA ssehh bi frekwenza komuni meta pazjenti bid-dijabete tat-tip 1 huma kkurati b'inibituri SGLT2.

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal dapagliflozin 10 mg imqabbel mal-plaċebo f'analizi miġbura nill-plaċebo sa' 24 ġimgħa (ara sezzjoni 4.8). Pajilonefrite kienet mhux komuni u sehhet b'frekwenza simili għall-kontroll L-eskrezzjoni ta' glukows mal-awrina tista' tkun assoċjata maż-zieda tar-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, għalhekk, interruzzjoni temporanja ta' dapagliflozin għandha titqies waqt il-kura ta' pajilonefrite jew urosepsi.

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jkollhom probabilità akbar li jkollhom funzjoni renali indebolita, u jew li jkunu se jiġu ikkurati bi prodotti medicinali għall-pressjoni għolja jistgħu jikkawżaw bidliet fil-funzjoni renali bhal 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).

F'individwi li għandhom ≥ 65 sena, proporzjon akbar ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' indeboliment jew insuffiċjenza renali meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-reazzjoni avversa rrapportata bl-aktar mod komuni relatata mal-funzjoni renali kienet ziediet tal-kreatinina fis-serum, li fil-parti l-kbira kienu mumentanji u reversibbli (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti anzjani jista' jkollhom riskju akbar ta' tnaqqis tal-volum u għandhom probabilità akbar li jkunu kkurati b'dijuretiċi. F'individwi ta' ≥ 65 sena, proporzjon oghla ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' nuqqas tal-volum (ara sezzjoni 4.8).

Esperjenza terapewtika f'pazjenti li jkollhom 75 sena jew aktar hija limitata. It-terapija b'dapagliflozin mhux rakkomandata li tinbeda f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Insuffiċjenza kardijaka

Esperjenza fl-NYHA ta' klassi I-II hija limitata, u m'hemmxx esperjenza fl-istudji kliniċi b'dapagliflozin fl-NYHA ta' klassi III-IV.

Użu f'pazjenti ikkurati bi pioglitazone

Fil waqt li mhux probabbli li dapagliflozin huwa relatat mal-kawża tal-kanċer tal-bużzieqa tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawzjoni, dapagliflozin mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura fl-istess hin bi pioglitazone. Dejta epidemjoloġika disponibbli għal pioglitazone tindika zieda żgħira ta' kanċer tal-bużzieqa tal-awrina f'pazjenti ikkurati bi pioglitazone.

Ematokrit għoli

Zieda fl-ematokrit dehret bil-kura b'dapagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, għandha ssir kawtela meta l-kura tkun meħtieġa f'pazjenti li jkollhom diġà l-ematokrit għoli.

Tahlit li ma ġiex studjat

Dapagliflozin ma ġiex studjat f'tahlita ma' analogi tal-peptide 1 li jixbhu l-glucagon (GLP-1).

Estimi tal-awrina fil-laboratorju

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

Lactose

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

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

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

Effett ta' prodotti medicinali ohra fuq dapagliflozin

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

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

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

Effett ta' dapagliflozin fuq prodotti medicinali ohra

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 imkejje mill-INR. Taħlita ta' doża waħda ta' dapagliflozin 20 mg u simvastatin (sottostrat ta' CYP3A4) wasslet għal zieda ta' 19% fl-AUC ta' simvastatin u 31% zieda fl-AUC ta' aċidu ta' simvastatin. Iż-zieda ta' esponimenti ta' simvastatin u aċidu ta' simvastatin mhumiex meqjusa klinikament rilevanti.

Interazzjonijiet ohra

L-effett tat-tipjip, dieta, prodotti mill-hxejjex u l-użu tal-alkoħol fuq il-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma kienux studjati.

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 tossicità fil-kilwa waqt li tkun qed tizviluppa fil-perijodu li jikkorrispondi ghat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Ghalhekk, l-użu ta' dapagliflozin mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala.

Meta jsir maghruf li hemm tqala, il-kura b' dapagliflozin ghandha titwaqqaf.

Treddigh

Mhux maghruf jekk dapagliflozin u/jew il-metaboli tieghu johorgux mal-halib tal-mara. Dejta farmakokinetika/tossikologika li hemm mill-annimali wrew li l-eskrezzjoni ta' dapagliflozin/metaboli fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakologiku fil-wild li kienu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Riskju ghat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jigi eskluż. Dapagliflozin m'ghandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Forxiga m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti ghandhom jigu avzati dwar ir-rsikju ta' ipoglicemija meta dapagliflozin jintuza flimkien ma' sulphonylurea jew insulina.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'analizi kollettiva specifika minn qabel ta' 13-il studju kontrollat bil-placebo, 2,360 individwu kienu kkurati b' dapagliflozin 10 mg u 2,295 kienu kkurati bi placebo.

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod komuni kienet ipoglicemija, li kienet tiddependi mit-tip ta' terapija ta' sfond li ntuzat f'kull studju. Il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili bejn il-gruppi ta' kura, inkluz placebo, bl-eċċezzjonijiet ta' studju fejn ġie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (SU) u bl-insulina. Terapiji b'tahlita b'sulphonylurea u miżjuda mal-insulina kellhom rati ogħla ta' ipoglicemija (ara *Ipoglicemija* hawn taht).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li ġejjin kienu identifikati jew suspettati fil-provi kkontrollati bi placebo. Ebda minnhom ma kienu meqjusa relatati mal-medicina. Reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht 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 ($< 1/10,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi fl-istudji^a kkontrollati bil-placebo

Klassi tas-sistema tal-organi	Komuni hafna	Komuni*	Mhux Komuni**	Rari
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati ^{*,b,c} Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina ^{*,b,d}	Infezzjoni fungali**	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' SU jew insulina) ^b		Jonqos il-volum ^{b,e} Għatx**	Ketoacidozi diabetika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			Stitikezza** Ħalq xott**	
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i>		Ugħigh fid-dahar [*]		
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{*,f}	Nokturja** Indeboliment renali ^{**,b}	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali** Prurite ġenitali**	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit ^g Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi ^b Dislipidemja ^h	Żieda tal-kreatinina fid-demmi ^{**,b} Żieda tal-urea fid-demmi** Tnaqqis fil-piż**	

^aIt-tabella turi dejta sal-24 ġimgħa (terminu-qasir) mingħajr rigward għas-salvataġġ glicemiku.

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

^cVulvovaginite, 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.

^dInfezzjoni 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.

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

^fPoliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, zieda fil-produttjoni tal-awrina.

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

^h Il-bidla medja perċentwali mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' placebo, 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%.

ⁱ ara sezzjoni 4.4

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

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

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin

Ipglicemija

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija ta' sfont li ntużat f' kull studju.

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-placebo sa 102 ġimghat ta' kura. Fost l-istudji kollha, episodji maġġuri ta' ipoglicemija kienu mhux komuni u jitqabblu bejn il-gruppi kkurati b' dapagliflozin jew placebo. 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-ġimghat 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 placebo ma' glimepiride (2.1% u 2.1% rispettivament).

Fi studju fejn ġie miżjud mal-insulina, ġew irrapportati episodji ta' ipoglicemija maġġuri f' 0.5% u f' 1.0% tas-suġġetti kkurati b' dapagliflozin 10 mg miżjud mal-insulina f' Ġimgha 24 u 104 rispettivament u f' 0.5% tas-suġġetti kkurati ma' gruppi ta' placebo miżjud mal-insulina f' Ġimghat 24 u 104. F' Ġimghat 24 u 104, ġew irrapportati 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 ġimgha, ma ġie rrapportat l-ebda episodju ta' ipoglicemija maġġuri. Ġew irrapportati 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 placebo flimkien ma' metformin u sulphonylurea.

Tnaqqis tal-volum

Reazzjonijiet relatati mat-tnaqqis tal-volum (inklużi rapporti ta' deidratazzjoni, ipovolumja jew pressjoni baxxa) kienu rrapportati f' 1.1% u 0.7% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u l-placebo, rispettivament; reazzjonijiet serji sehhew f' < 0.2% tal-individwi u kienu bilancjati bejn dapagliflozin 10 mg u l-placebo (ara sezzjoni 4.4).

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati kienu rrapportati f' 5.5% u 0.6% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Fil-parti l-kbira, l-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati u kellhom rispons għal kors tal-bidu b' kura standard u rarament wasslu għat-twaqqif. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u placebo, rispettivament), u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina

L-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina kollha rrapportati f' individwi b' dapagliflozin 10 mg meta mqabbel mal-placebo (4.7% kontra 3.5%, rispettivament, ara sezzjoni 4.4). Il-parti l-kbira tal-

infezzjonijiet kienu h'ief għal moderati, u individwi kellhom rispons għal bidu ta' kura ta' kura standard u rari kellhom iwaqfuh. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar komuni fin-nisa u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

Žieda fil-kreatinina

Reazzjonijiet avversi għall-medicina relatati ma' žieda fil-kreatinina ġew raggruppati (eż. tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi, indeboliment renali, žieda tal-kreatinina fid-demm u rata mnaqqa ta' filtrazzjoni glomerulari). Dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat fi 3.2% u f'1.8% tal-pazjenti li r'evew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. F'pazjenti b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali hafif (eGFR tal-linja baži ≥ 60 mL/min/1.73m²) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f'1.3% u 0.8% tal-pazjenti li r'evew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f'pazjenti b'eGFR tal-linja baži ≥ 30 u < 60 mL/min/1.73m² (18.5% dapagliflozin 10 mg vs 9.3% placebo).

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

Ormon tal-paratirojde (PTH)

Žiediet zghar fil-livelli tal-PTH fis-serum dehru biż-żiediet ikunu akbar f'individwi li kellhom livelli tal-PTH oghla mal-linja baži. Kejl tal-minerali fl-għadam f'pazjenti b'funzjoni renali normali jew indebolita b'mod hafif ma indikax telf tal-għadam fuq perijodu ta' kura ta' sentejn.

Mard malinn

Waqt provi kliniċi, il-proporzjon globali tal-individwi b'tumuri malinni jew mhux speċifikati kien simili bejn daww ikkurati b'dapagliflozin (1.50%) u placebo/kumparatur (1.50%), u ma kienx hemm sinjal ta' kanċeroginità jew mutageniċità mid-dejta fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Meta jitqiesu il-kazijiet ta' tumuri li jsehhu fis-sistemi differenti tal-organi, il-punt tal-istima għar-riskju relattiv assoċjat ma' dapagliflozin kien akbar minn 1 għal xi tumuri (bużżieqa tal-awrina, prostata, sider) u taht 1 għal oħrajn (eż demm u limfatika, ovarji, passagg renali), ma wassalx għal žieda fir-riskju globali ta' tumor assoċjat ma' dapagliflozin. Iż-żieda/tnaqqis tar-riskju ma kienx statistikament sinifikanti fl-ebda sistema tal-organi. Meta jitqiesu n-nuqqas ta' sejbiet ta' tumuri fi studji mhux kliniċi kif ukoll il-perijodi qosra ta' trazzin bejn l-ewwel esponiment għall-medicina u d-dijanjsi tat-tumor, mhux meqjuż probabbli li tista' tkun relatata mal-kawża. Minhabba l-iżbilanċ numeriku bejn it-tumuri tas-sider, bużżieqa tal-awrina u l-prostata irid jitqies b'kawtela, ser ikun investigat aktar fl-istudji ta' wara t-tqegħid fi-suq.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

F'individwi ta' ≥ 65 sena, reazzjonijiet avversi relatati mal-indeboliment jew insuffiċjenza renali kienu rrapportati f'7.7% tal-individwi ikkurati b'dapagliflozin u 3.8% tal-individwi ikkurati bi placebo (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod komuni relatata mal-funzjoni renali kienet žieda tal-kreatinina fis-serum. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu mumentanji u riversibbli. F'individwi ≥ 65 sena, reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrapportati bl-aktar mod komuni bhala pressjoni baxxa, kienu rrapportati f'1.7% u 0.8% tal-individwi ikkurati b'dapagliflozin u tal-pazjenti ikkurati bi placebo rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, Mediċini oħra li jbaxxu l-glukows fid-dem, eskl. insulini, Kodiċi ATC: A10BX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dapagliflozin huwa inibitur qawwi ħafna (Ki 0.55 nM), selettiv u reversibli tal-ko-trasportatur 2 (SGLT2) tal-glukows.

L-SGLT2 jiġi espress b'mod selettiv mill-kliwi bl-ebda espressjoni ma nstabet f'aktar min 70 tessuti oħra inklużi l-fwied, il-muskolu skeletrali, tessut adipose, sider, bużżieqa tal-awrina u l-moħħ. SGLT2 huwa t-trasportatur predominanti responsabbli għar-riassorbiment ta' glukows mill-filtrat tal-glomeruli lura fiċ-ċirkolazzjoni. Minkejja l-preżenza ta' iperglicemija f'dijabete tat-tip 2, ir-riassorbiment tal-glukows iffiltrat ikompli. Dapagliflozin itejjeb il-livelli ta' glukows kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas il-glukows riassorbit fil-plażma u b'hekk iwassal għat-tneħħija tal-glukows mal-awrina. Din l-eskrezzjoni ta' glukows (effett 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-kliwi b'dan il-mekkaniżmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni ta' glukows fid-dem u l-GFR. 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'Forxiga.

Eskrezzjoni tal-glukows mill-awrina (glukuresi) indotta minn dapagliflozin hija assoċjata mat-telf kaloriku u telf fil-piż. Inibizzjoni tal-ko-trasport ta' glukows u sodium permezz ta' dapagliflozin hija assoċjata wkoll ma' dijuresi ħafifa u natrijuresi transitorja.

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 responsabbli 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-ghotja 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 gimgha. 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. Iz-żieda fil-volum tal-awrina kienet assoċjata ma' żieda zghira u transitorja fl-eskrezzjoni ta' sodium mal-awrina li ma kienetx assoċjata ma' bidliet fil-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjoni ta' uric acid fis-serum. Mal-24 ġimgħa, tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet 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

Tlettax-il prova klinika double-blind, randomised, ikkontrollati twettqu b' 6,362 individwu b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Forxiga; 4,273 individwu f'dawn l-istudji kienu kkurati b'dapagliflozin. Tnax-il studju kellhom perijodu ta' kura li dam 24 ġimgħa, 8 estizi fit-tul minn 24 sa 80 ġimgħa (sa' tul totali ta' studju ta' 104 ġimgħat), u studju wiehed dam 52 ġimgħa b'estensjonijiet għal zmien twil ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat (tul totali tal-istudju ta' 208 ġimgħat). Il-medja tat-tul tad-dijabete kienet bejn 1.4 sa' 16.9 snin. Tnejn u hamsin fil-mija (52%) kellhom indeboliment renali hafif u 11% kellhom indeboliment renali moderat. Wiehed u hamsin fil-mija (51%) tal-individwi kienu rġiel, 84% kienu Bojod, 9% kienu Ażjatiċi, 3% kienu Suwed u 4% kienu minn gruppi ta' razzez oħra. Tmenin fil-mija (80%) tal-individwi kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) ≥ 27 . Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Kontroll glicemiku

Monoterapija

Studju double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam 24 ġimgħa (estiz b'perijodu addizzjonali) twettaq sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja tal-monoterapija b'Forxiga f'individwi b'dijabete 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 estiz, 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. Rizultati f'Ġimgħa 24 (LOCF^a) ta' studju kontrollat bi placebo b'dapagliflozin bhala monoterapija

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

(95% CI)

(-2.20, 0.25)

^aLOCF: L-ahħar osservazzjoni (qabel is-salvatagġ għal individwi salvati) miġjuba minn qabel^bL-individwi kollha randomizzati li ħadu mill-anqas doża waħda tal-medikazzjoni studjata double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.^cMedja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi^{*}Valur-p < 0.0001 kontra l-placebo[§] Mhux evalwat għas-sinifikat statistiku bħala konsegwenza tal-proċedura tat-testing f'sekwenza għall-fini sekondarji*Terapija kombinata*

Fi studju mhux inferjuri ta' 52-ġimġha, kontrollat b'mod attiv (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimġha u ta' 104 ġimġhat), Forxiga kien evalwat bħala 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-rizultati wrew medja ta' tnaqqis fl-Hb1Ac simili mil-linja bażi sa' Ġimġha 52, imqabbel ma' glipizide, b'hekk juri li mhux inferjuri (Tabella 3). F'Ġimġha 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f'HbA1c kienet -0.32% għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide. Fil-Ġimġha 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c kien ta' -0.10% għal dapagliflozin u ta' 0.20% għal glipizide. Fil-ġimġhat 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 wieħed 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-Ġimġha 104 u fil-Ġimġha 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' Ġimġha 52 (LOCF^a) fl-istudju kkontrollat b'mod attiv meta mqabbel ma' dapagliflozin ma' glipizide miżjud ma' metformin

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

^aLOCF: L-ahħar osservazzjoni miġjuba minn qabel^bIndividwi randomised u kkurati mil-linja bażi u b'mill-anqas kejl 1 tal-effikaċja wara l-linja bażi^c Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi^dMhux inferjuri għal glipizide + metformin^{*}valur-p < 0.0001

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

It-tnaqqis HbA1c li deher f'Ġimġha 24 kien sostnut fl-istudji ta' kombinazzjoni miżjuda (glimepiride, u insulina) b'dejta minn 48-ġimġha (glimepiride) u sa dejta ta' 104 ġimġhat (insulina). Fil-Ġimġha 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' Ġimġha 102 (-0.78% u 0.02% bidla aġġustata mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament). F'Ġimġha 104 għall-insulina (bi jew mingħajr prodotti mediċinali li jbxaxxu 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. Rizultati ta' studji kontrollati bil-placebo fuq 24-ġimgha (LOCF^a) b'dapagliflozin f'tahlita mizjud ma' metformin jew sitagliptin (bi jew minghajr metformin)

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/jum; ²sitagliptin 100 mg/kuljum

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

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

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

* valur-p < 0.0001 kontra placebo + prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukows

** valur-p < 0.05 kontra placebo + prodott mediċinali li jbaxxi l-glukows

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

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

¹glimepiride 4 mg/jum; ²Metformin (formulazzjonijiet li jerġu l-medicina mill-ewwel jew bil-mod) \geq 1500 mg/jum flimkien mad-doża massima ttollerata, li trid tkun mill-anqas nofs id-doża massima, ta' sulphonylurea għal mill-anqas 8 ġimghat qabel ir-registrazzjoni.

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

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

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

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

eLRM: Analizi longitudinali ta' kejl ripetut

* valur-p < 0.0001 kontra l-plaċebo + prodott(i) mediċinali iehor/ohra li jbaxxu l-glukożju

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glukows fil-plażma fi stat sajjem

Kura b'dapagliflozin 10 mg bhala monoterapija jew miżjud ma' metformin, glimipiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-glukows fil-plażma fi stat sajjem (-1.90 għal -1.20 mmol/l [-34.2 għal -21.7 mg/dl]) imqabbel mal-plaċebo (-0.33 għal 0.21 mmol/l [-6.0 għal 3.8 mg/dl]). Dan l-effett deher f'Gimġha 1 tal-kura u baqa fl-istudji estenzi sa' Gimġha 104.

Glukows ta' wara l-ikel

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

Kura b'dapagliflozin 10 mg bhala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) irrizultat fi tnaqqis fil-glukows wara saġhtejn mill-ikel wara 24 gimġha li nżamm sa' Gimġha 48.

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 provi 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).

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-xaħam fil-ġisem imkejje bid-DXA minflok tessut mingħajr xaħam jew telf ta' fluwidi. Kura b'Forxiga ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut tal-adiposju vixxerali meta mqabbel ma' kura bil-placebo ma' metformin f'sottostudju b'ritratti ta' rezonanza 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-pressjoni sistolika tad-demmm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-pressjoni dijastolika tad-demmm kontra -0.5 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demmm u -0.5 mmHg fil-pressjoni dijastolika għall-grupp tal-placebo fil-ġimgħa 24. Tnaqqis simili ġie osservat f'sa 104 ġimgħat.

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

Sigurtà kardjovaskulari

Saret metaanalizi tal-avvenimenti kardjovaskulari fil-programm kliniku. Fil-programm kliniku, 34.4% tal-pazjenti kellhom storja ta' mard kardjovaskulari (minbarra l-pressjoni għolja) fil-linja bażi u 67.9% kellhom pressjoni għolja. L-episodji kardjovaskulari ġew iġġudikati minn kumitat aġġudikanti indipendenti. Il-mira ewlenija kienet iż-żmien sal-ewwel avveniment ta' wiehed mill-eżiti li ġejjin: mewt kardjovaskulari, puplesija, infart mijokardijaku (MI) jew ammissjoni fl-isptar b'angina instabbli. L-episodji primarji sehhew bir-rata ta' 1.62% kull sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati b'dapagliflozin u b'rata ta' 2.06% f'pazjenti ttrattati bi prodott ta' paragon. Il-proporzjon ta' riskju li jqabbel lil dapagliflozin ma' prodott ta' paragon kien ta' 0.79 (95% Intervall ta' fiducja [CI]: 0.58, 1.07), li jindika li f'din l-analizi dapagliflozin mhuwiex assoċjat ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2. Il-mewt kardjovaskulari, l-MI u l-puplesija kienu osservati bi proporzjon ta' riskju ta' 0.77 (95% CI: 0.54, 1.10).

Pazjenti b'linja bażi HbA1c $\geq 9\%$

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'dapagliflozin f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara assorbiment orali. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max}) is-soltu nkisbu fi żmien sagħtejn wara l-ġhotja fl-istat sajjem. Valuri tas- C_{max} u $1-AUC_{\tau}$ ta' dapagliflozin fl-istat fiss medju ġeometriku wara dozi ta' 10 mg darba kuljum ta' dapagliflozin kienu 158 ng/ml u 628 ng h/ml, rispettivament. Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-ġhotja ta' doża ta' 10 mg hija 78%. L-ġhotja ma' ikla b'hafna xaham naqqas is- C_{max} ta' dapagliflozin b'mhux aktar minn 50% u tawwal it- T_{max} b'madwar siegħa, iżda ma bidilx $1-AUC$ meta mqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Għalhekk Forxiga jista' jingħata mal-ikel jew waħdu.

Distribuzzjoni

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

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' tnehhija minura fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

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

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 dozi 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 tnehhija 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-omodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf.

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'sahhithom imqabbla, rispettivament.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

M'hemmx zieda klinikament rilevanti fl-esponiment ibbażat fuq l-età biss f'individwi li għandhom sa' 70 sena. Madankollu, zieda fl-esponiment minhabba 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 fil-popolazzjoni pedjatrika ma gietx studjata.

Sess

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

Razza

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

Piż tal-ġisem

L-esponiment għal dapagliflozin instab li jonqos b'zieda fil-piż. B'konsegwenza, pazjenti ta' piż baxx jista' jkollhom esponiment xi ftit oghla 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 dozi 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-għotja diretta ta' dapagliflozin lill-firien żgħar li qed jitreddgħu u esponiment indirett lejn tmieim it-tqala (perijodi ta' żmien li jikkorrispondu għat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala skont il-maturazzjoni renali tal-bniedem) u treddiġ huma kull wiehed assoċjati ma' zieda fil-frekwenza u/jew severità tad-dilatazzjonijiet pelviċi u tubulari tal-wild.

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

Fi studju separat tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, firien materni nġhataw doži minn jum 6 tal-ġestazzjoni sa' jum 21 wara l-hlas, u l-wild kienu esposti indirettament *in utero* u permezz tat-treddiġ. (Studju satellitari twestaq sabiex jiġu evalwati l-esponimenti għal dapagliflozin fil-halib u l-wild.) Zieda fil-frekwenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni renali pelvika dehret meta l-wild ta' firien femminili ttrattati saru adulti, għalkemm dan sehh biss bl-oghla doži eżaminati (esponimenti materni u tal-wild għal dapagliflozin assoċjati kienu 1,415-il darba u 137-il darba, rispettivament, il-valuri fil-bniedem bl-oghla doża rakkomandata). Aktar tossiċità fl-iżvilupp kienet limitata mat-tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-wild relatat mad-doża u li deher biss b'doži ≥ 15 mg/kg/jum (assoċjata ma' esponimenti tal-wild li huma ≥ 29 -il darba il-valuri fil-bniedem bl-oghla doża rakkomandata fil-bniedem). Tossiċità materna kienet evidenti biss bl-oghla 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-oghla doża rakkomandata fil-bniedem.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose, anhydrous

Crospovidone (E1201)

Silicon dioxide (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

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

Daqsijiet tal-pakketti ta' 14, 28 u 98 pilloli miksijin b'rita ġo folji mhux imtaqba b'kalendarju

Daqsijiet tal-pakketti ta' 30x1 u 90x1 pilloli miksijin b'rita ġo folji imtaqba b'doża individwali

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

12 ta' Novembru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 50 mg ta' lactose anhydrous.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli sofor, konvessi miż-żewġ naħat, madwar 1.1 x 08 cm mid-dijagonali b'forma ta' djamant, miksijin b'rita b'"10" imnaqqax fuq naħa u "1428" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Forxiga huwa indikat f'adulti li għandhom aktar minn 18-il sena jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex itejjeb il-kontroll glicemiku bhala:

Monoterapija

Meta d-dieta u l-eżerċizzju wahidhom ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq f'pazjenti li għalihom l-użu ta' metformin huwa meqjus mhux xieraq minhabba nuqqas ta' tolleranza.

Terapija miżjuda ma' terapija oħra

Flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluża l-insulina, meta dawn, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għad-dejta disponibbli fuq it-tahlit differenti).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Monoterapija u terapija miżjuda ma' terapija oħra

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum għal monoterapija u bhala terapija miżjuda ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluża l-insulina. Meta dapagliflozin jintuża flimkien mal-insulina jew sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina, bħal sulphonylurea, doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina għandu jitqies sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Forxiga mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (pazjenti bi clearance tal-kreatinina [CrCl] < 60 ml/min jew rata stmata tal-filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m², ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Mhux mehtieġ tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment renali hafif.

Indeboliment tal-fwied

Mhux mehtieġ tibdil fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment epatiku hafif 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)

B'mod ġenerali mhux rakkomandat tibdil fid-doża ibbażat fuq l-età. Il-funzjoni renali u r-riskju li jitbaxxa l-volum għandu jitqies (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-esperjenza terapewtika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar, mhux rakkomandat li tinbeda terapija b'dapagliflozin .

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin fit-tfal minn età ta' 0 sa' < 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-gurnata mal-ikel jew minghajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelaw shah.

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

Forxiga m'għandux jintuza f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1 jew għall-kura ta' ketoacidosi tad-dijabete.

Użu f'pazjenti b'indeboliment renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. (ara sezzjoni 4.2). F'individwi b'indeboliment renali moderat (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m²), proporzjon oġhla ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' zieda tal-kreatinina, phosphorous, ormon tal-paratirojde (PTH) u pressjoni baxxa, meta mqabbla mal-placebo. Forxiga mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m²). Forxiga ma ġiex studjat f'kazijiet ta' indeboliment renali sever (CrCl < 30 ml/min jew eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) jew mard renali fl-aħħar-stadju (ESRD).

Monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel jinbenda dapagliflozin u mill-anqas kull sena, minn hemm-il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2)
- Qabel ma jinb dew prodotti mediċinali fl-istess hin li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni renali u perjodikament minn hemm-il quddiem
- F'kazijiet meta l-funzjoni renali tkun qed toqrob indeboliment renali, u mill-anqas darbtejn sa' 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni renali taqa' taħt CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m², kura b' dapagliflozin għandha titwaqqaf.

Użu f' pazjenti b' indeboliment epatiku

Hemm esperjenza limitata fi provi 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, pressjoni baxxa u/jew bi zbilanċ fl-elettroliti

Minhabba l-mod ta' kif jahdem, dapagliflozin iżid id-dijuresi assoċjata ma' tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 5.1), li jista' jkun aktar qawwi f' pazjenti li jkollhom konċentrazzjonijiet tal-glukows fid-demem għoljin hafna.

Dapagliflozin mhux rakkomandat għall-użu f' pazjenti li qed jirċievu dijuretiki loop (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom volum baxx. eż. minhabba mard akut (bħal mard gastrointestinali).

Għandha ssir kawtela f' pazjenti li l-waqa' tal-pressjoni tad-demem b' dapagliflozin tista' tkun ta' riskju, bħal pazjenti li jkun magħruf li qed isofru minn mard kardjovaskulari, pazjenti b' terapija kontra l-pressjoni għolja li fil-passat kellhom pressjoni baxxa jew pazjenti anzjani.

Għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu dapagliflozin, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis tal-volum, monitoraġġ bir-reqqa tal-istat tal-volum (eż eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demem, 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

Kazijiet rari ta' ketoaċidozi dijabetika (DKA), inkluż kazijiet ta' periklu għall-ħajja, ġew irrapportati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti kkurati b' inibituri SGLT2, inkluż dapagliflozin. F' numru ta' kazijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b' żieda moderata biss tal-valuri tal-*glucose* fid-demem, taħt 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b' doża oghla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidozi dijabetika għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħad-dardir, ir-rimettar, l-anoreksja, l-uġiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu nifs, konfużjoni, għejja mhux tas-soltu jew irqad. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoaċidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħħu, irrispettivament mil-livell tal-*glucose* fid-demem. F' pazjenti fejn hemm suspett jew dijanjozi ta' DKA, il-kura b' dapagliflozin għandha titwaqqaf minnufih.

Il-kura għandha tiġi interrotta f' pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal proċeduri maġġuri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Fiż-żewġ kazijiet, kura b' dapagliflozin tista' terġa' tinbenda meta l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

Qabel il-bidu ta' dapagliflozin, fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippreddisponuhom għal ketoaċidozi għandhom jitqiesu.

Pazjenti li jistgħu jkunu f' riskju oghla ta' DKA jinkludu pazjenti b' rizerva ta' funzjoni baxxa ta' beta-ċelluli (eż. pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 b' C-peptide baxx jew dijabete awtoimmuni mohbija fl-adulti (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b' kundizzjonijiet li jwasslu għal teħid restritt tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li għalihom jitnaqqsu d-dozi tal-insulina u pazjenti b' rekwiziti miżjuda tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż tal-alkoħol. L-inibituri SGLT2 għandhom jintużaw b' kawtela f' dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' kura bl-inibituri SGLT2 f'pazjenti b'DKA preċedenti waqt il-kura b'inibitur SGLT2 mhuwiex rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat fattur preċipitanti ċar iehor u solvut.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u dapagliflozin ma għandux jintuża għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Data limitata mill-provi kliniċi tissuġġerixxi li d-DKA ssehh bi frekwenza komuni meta pazjenti bid-dijabete tat-tip 1 huma kkurati b'inibituri SGLT2.

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal dapagliflozin 10 mg imqabbel mal-plaċebo f'analizi miġbura nill-plaċebo sa' 24 ġimgħa (ara sezzjoni 4.8). Pajilonefrite kienet mhux komuni u sehhet b'frekwenza simili għall-kontroll L-eskrezzjoni ta' glukows mal-awrina tista' tkun assoċjata maż-zieda tar-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, għalhekk, interruzzjoni temporanja ta' dapagliflozin għandha titqies waqt il-kura ta' pajilonefrite jew urosepsi.

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jkollhom probabilità akbar li jkollhom funzjoni renali indebolita, u jew li jkunu se jiġu ikkurati bi prodotti medicinali għall-pressjoni għolja jistgħu jikkawżaw bidliet fil-funzjoni renali bhal 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).

F'individwi li għandhom ≥ 65 sena, proporzjon akbar ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' indeboliment jew insuffiċjenza renali meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-reazzjoni avversa rrapportata bl-aktar mod komuni relatata mal-funzjoni renali kienet ziediet tal-kreatinina fis-serum, li fil-parti l-kbira kienu mumentanji u reversibbli (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti anzjani jista' jkollhom riskju akbar ta' tnaqqis tal-volum u għandhom probabilità akbar li jkunu kkurati b'dijuretiċi. F'individwi ta' ≥ 65 sena, proporzjon oghla ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' nuqqas tal-volum (ara sezzjoni 4.8).

Esperjenza terapewtika f'pazjenti li jkollhom 75 sena jew aktar hija limitata. It-terapija b'dapagliflozin mhux rakkomandata li tinbeda f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Insuffiċjenza kardijaka

Esperjenza fl-NYHA ta' klassi I-II hija limitata, u m'hemm x esperjenza fl-istudji kliniċi b'dapagliflozin fl-NYHA ta' klassi III-IV.

Użu f'pazjenti ikkurati bi pioglitazone

Fil waqt li mhux probabbli li dapagliflozin huwa relatat mal-kawża tal-kanċer tal-bużżieqa tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawzjoni, dapagliflozin mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura fl-istess hin bi pioglitazone. Dejta epidemjoloġika disponibbli għal pioglitazone tindika zieda żgħira ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina f'pazjenti ikkurati bi pioglitazone.

Ematokrit għoli

Żieda fl-ematokrit dehret bil-kura b'dapagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, għandha ssir kawtela meta l-kura tkun meħtieġa f'pazjenti li jkollhom diġà l-ematokrit għoli.

Tahlit li ma ġiex studjat

Dapagliflozin ma ġiex studjat f'tahlita ma' analogi tal-peptide 1 li jixbhu l-glucagon (GLP-1).

Estimi tal-awrina fil-laboratorju

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

Lactose

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

4.6 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

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

Effett ta' prodotti medicinali ohra fuq dapagliflozin

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

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

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

Effett ta' dapagliflozin fuq prodotti medicinali ohra

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 imkejje mill-INR. Taħlita ta' doża waħda ta' dapagliflozin 20 mg u simvastatin (sottostrat ta' CYP3A4) wasslet għal zieda ta' 19% fl-AUC ta' simvastatin u 31% zieda fl-AUC ta' acidu ta' simvastatin. Iż-zieda ta' esponimenti ta' simvastatin u acidu ta' simvastatin mhumiex meqjusa klinikament rilevanti.

Interazzjonijiet ohra

L-effett tat-tipjip, dieta, prodotti mill-hxejjex u l-użu tal-alkohol fuq il-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma kienux studjati.

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 tossicità fil-kilwa waqt li tkun qed tizviluppa fil-perijodu li jikkorrispondi ghat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Ghalhekk, l-użu ta' dapagliflozin mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala.

Meta jsir maghruf li hemm tqala, il-kura b' dapagliflozin ghandha titwaqqaf.

Treddigh

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

Fertilità

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

F'analizi kollettiva speċifikata minn qabel ta' 13-il studju kontrollat bil-placebo, 2,360 individwu kienu kkurati b' dapagliflozin 10 mg u 2,295 kienu kkurati bi placebo.

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod komuni kienet ipoglicemija, li kienet tiddependi mit-tip ta' terapija ta' sfond li ntuzat f'kull studju. Il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili bejn il-gruppi ta' kura, inkluż placebo, bl-eċċezzjonijiet ta' studju fejn ġie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (SU) u bl-insulina. Terapiji b'tahlita b'sulphonylurea u miżjuda mal-insulina kellhom rati oghla ta' ipoglicemija (ara *Ipoglicemija* hawn taht).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li ġejjin kienu identifikati jew suspettati fil-provi kkontrollati bi placebo. Ebda minnhom ma kienu meqjusa relatati mal-medicina. Reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht huma klassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistema tal-organi (SOC). Il-kategoriji tal-frekwenza huma skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi fl-istudji^a kkontrollati bil-placebo

Klassi tas-sistema tal-organi	Komuni hafna	Komuni*	Mhux Komuni**	Rari
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati ^{*,b,c} Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina ^{*,b,d}	Infezzjoni fungali**	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' SU jew insulina) ^b		Jonqos il-volum ^{b,e} Għatx**	Ketoacidozi diabetika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			Stitikezza** Ħalq xott**	
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i>		Uġiġh fid-dahar [*]		
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{*,f}	Nokturja** Indeboliment renali ^{**b}	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali** Prurite ġenitali**	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit ^g Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi ^b Dislipidemja ^h	Żieda tal-kreatinina fid-demmi ^{**b} Żieda tal-urea fid-demmi** Tnaqqis fil-piż**	

^aIt-tabella turi dejta sal-24 ġimgħa (terminu-qasir) mingħajr rigward għas-salvataġġ glicemiku.

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

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

^dInfezzjoni 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.

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

^fPoliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, zieda fil-produttjoni tal-awrina.

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

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

ⁱ ara sezzjoni 4.4

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

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

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin

Ipglicemija

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija ta' sfont li ntużat f' kull studju.

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-placebo 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 placebo. 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 placebo ma' glimepiride (2.1% u 2.1% rispettivament).

Fi studju fejn ġie miżjud mal-insulina, ġew irrapportati 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' placebo miżjud mal-insulina f' Ġimgħat 24 u 104. F' Ġimgħat 24 u 104, ġew irrapportati 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 placebo 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 irrapportati 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 placebo flimkien ma' metformin u sulphonylurea.

Tnaqqis tal-volum

Reazzjonijiet relatati mat-tnaqqis tal-volum (inklużi rapporti ta' deidratazzjoni, ipovolumja jew pressjoni baxxa) kienu rrapportati f' 1.1% u 0.7% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u l-placebo, rispettivament; reazzjonijiet serji sehhew f' < 0.2% tal-individwi u kienu bilanċati bejn dapagliflozin 10 mg u l-placebo (ara sezzjoni 4.4).

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati kienu rrapportati f' 5.5% u 0.6% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Fil-parti l-kbira, l-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati u kellhom rispons għal kors tal-bidu b' kura standard u rarament wasslu għat-twaqqif. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u placebo, rispettivament), u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina

L-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina kollha rrapportati f' individwi b' dapagliflozin 10 mg meta mqabbel mal-placebo (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' korsa 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.

Żieda fil-kreatinina

Reazzjonijiet avversi għall-medicina 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). Dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat fi 3.2% u f'1.8% tal-pazjenti li rċevew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. F'pazjenti b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif (eGFR tal-linja bażi ≥ 60 mL/min/1.73m²) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f'1.3% u 0.8% tal-pazjenti li rċevew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f'pazjenti b'eGFR tal-linja bażi ≥ 30 u < 60 mL/min/1.73m² (18.5% dapagliflozin 10 mg vs 9.3% placebo).

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

Ormon tal-paratirojde (PTH)

Żiediet zgħar fil-livelli tal-PTH fis-serum deħru biż-żiediet ikunu akbar f'individwi li kellhom livelli tal-PTH oghla mal-linja bażi. Kejl tal-minerali fl-għadam f'pazjenti b'funzjoni renali normali jew indebolita b'mod ħafif ma indikax telf tal-għadam fuq perijodu ta' kura ta' sentejn.

Mard malinn

Waqt provi kliniċi, il-proporzjon globali tal-individwi b'tumuri malinni jew mhux speċifikati kien simili bejn daww ikkurati b'dapagliflozin (1.50%) u placebo/kumparatur (1.50%), u ma kienx hemm sinjal ta' kanċerogenità jew mutageniċità mid-dejta fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Meta jitqiesu il-kazijiet ta' tumuri li jseħħu fis-sistemi differenti tal-organi, il-punt tal-istima għar-riskju relattiv assoċjat ma' dapagliflozin kien akbar minn 1 għal xi tumuri (bużzieqa tal-awrina, prostata, sider) u taħt 1 għal oħrajn (eż demm u limfatika, ovarji, passagg renali), ma wassalx għal zieda fir-riskju globali ta' tumur assoċjat ma' dapagliflozin. Iż-żieda/tnaqqis tar-riskju ma kienx statistikament sinifikanti fl-ebda sistema tal-organi. Meta jitqiesu n-nuqqas ta' sejbiet ta' tumuri fi studji mhux kliniċi kif ukoll il-perijodi qosra ta' trazzin bejn l-ewwel esponiment għall-medicina u d-dijanjsi tat-tumur, mhux meqjuż probabbli li tista' tkun relatata mal-kawża. Minħabba l-iżbilanċ numeriku bejn it-tumuri tas-sider, bużzieqa tal-awrina u l-prostata irid jitqies b'kawtela, ser ikun investigat aktar fl-istudji ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

F'individwi ta' ≥ 65 sena, reazzjonijiet avversi relatati mal-indeboliment jew insuffiċjenza renali kienu rrapportati f'7.7% tal-individwi ikkurati b'dapagliflozin u 3.8% tal-individwi ikkurati bi placebo (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod komuni relatata mal-funzjoni renali kienet zieda tal-kreatinina fis-serum. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu mumentanji u riversibbli. F'individwi ≥ 65 sena, reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrapportati bl-aktar mod komuni bhala pressjoni baxxa, kienu rrapportati f'1.7% u 0.8% tal-individwi ikkurati b'dapagliflozin u tal-pazjenti ikkurati bi placebo rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, Mediċini oħra li jbaxxu l-glukows fid-dem, eskl. insulini, Kodiċi ATC: A10BX09

Mekkanizmu ta' azzjoni

Dapagliflozin huwa inibitur qawwi ħafna (Ki 0.55 nM), selettiv u reversibli tal-ko-trasportatur 2 (SGLT2) tal-glukows.

L-SGLT2 jiġi espress b'mod selettiv mill-kliwi bl-ebda espressjoni ma nstabet f'aktar min 70 tessuti oħra inklużi l-fwied, il-muskolu skelettrali, tessut adipose, sider, bużżieqa tal-awrina u l-moħħ. SGLT2 huwa t-trasportatur predominanti responsabbli għar-riassorbiment ta' glukows mill-filtrat tal-glomeruli lura fiċ-ċirkolazzjoni. Minkejja l-preżenza ta' iperglicemija f'dijabete tat-tip 2, ir-riassorbiment tal-glukows iffiltrat ikompli. Dapagliflozin itejjeb il-livelli ta' glukows kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas il-glukows riassorbit fil-plażma u b'hekk iwassal għat-tneħħija tal-glukows mal-awrina. Din l-eskrezzjoni ta' glukows (effett 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-kliwi b'dan il-mekkanizmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni ta' glukows fid-dem u l-GFR. 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'Forxiga.

Eskrezzjoni tal-glukows mill-awrina (glukuresi) indotta minn dapagliflozin hija assoċjata mat-telf kaloriku u telf fil-piż. Inibizzjoni tal-ko-trasport ta' glukows u sodium permezz ta' dapagliflozin hija assoċjata wkoll ma' dijuresi ħafifa u natrijuresi transitorja.

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 responsabbli 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-ghotja 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 gimgha. 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. Ziediet 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. Iz-zieda fil-volum tal-awrina kienet assoċjata ma' zieda zghira u transitorja fl-eskrezzjoni ta' sodium mal-awrina li ma kienetx assoċjata ma' bidliet fil-koncentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum.

Eskrezzjoni ta' uric acid mal-awrina ziedet ukoll b'mod transitorju (għal 3-7 ijiem) u kienet akkumpanjata bi tnaqqis tal-koncentrazzjoni ta' uric acid fis-serum. Mal-24 ġimgħa, tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet 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

Tlettax-il prova klinika double-blind, randomised, ikkontrollati twettqu b' 6,362 individwu b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Forxiga; 4,273 individwu f'dawn l-istudji kienu kkurati b'dapagliflozin. Tnax-il studju kellhom perijodu ta' kura li dam 24 ġimgħa, 8 estizi fit-tul minn 24 sa 80 ġimgħa (sa' tul totali ta' studju ta' 104 ġimgħat), u studju wiehed dam 52 ġimgħa b'estensjonijiet għal zmien twil ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat (tul totali tal-istudju ta' 208 ġimgħat). Il-medja tat-tul tad-dijabete kienet bejn 1.4 sa' 16.9 snin. Tnejn u hamsin fil-mija (52%) kellhom indeboliment renali hafif u 11% kellhom indeboliment renali moderat. Wiehed u hamsin fil-mija (51%) tal-individwi kienu rġiel, 84% kienu Bojod, 9% kienu Ażjatiċi, 3% kienu Suwed u 4% kienu minn gruppi ta' razzez oħra. Tmenin fil-mija (80%) tal-individwi kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) ≥ 27 . Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Kontroll glicemiku

Monoterapija

Studju double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam 24 ġimgħa (estiz b'perijodu addizzjonali) twettaq sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja tal-monoterapija b'Forxiga f'individwi b'dijabete 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 estiz, 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. Rizultati f'Ġimgħa 24 (LOCF^a) ta' studju kontrollat bi placebo b'dapagliflozin bhala monoterapija

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

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

^bL-individwi kollha randomizzati li ħadu mill-anqas doża waħda tal-medikazzjoni studjata double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

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

*Valur-p < 0.0001 kontra l-placebo

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

Terapija kombinata

Fi studju mhux inferjuri ta' 52-ġimġha, kontrollat b'mod attiv (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimġha u ta' 104 ġimġhat), Forxiga kien evalwat bħala 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-rizultati wrew medja ta' tnaqqis fl-Hb1Ac simili mil-linja bażi sa' Ġimġha 52, imqabbel ma' glipizide, b'hekk juri li mhux inferjuri (Tabella 3). F'Ġimġha 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f'HbA1c kienet -0.32% għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide. Fil-Ġimġha 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c kien ta' -0.10% għal dapagliflozin u ta' 0.20% għal glipizide. Fil-ġimġhat 52, 104 u 208, proporzjon inqas b'mod sinifikanti fil-grupp ikkurat b'dapagliflozin (3.5%, 4.3% u 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-Ġimġha 104 u fil-Ġimġha 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' Ġimġha 52 (LOCF^a) fl-istudju kkontrollat b'mod attiv meta mqabbel ma' dapagliflozin ma' glipizide miżjud ma' metformin

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

^aLOCF: L-aħħar osservazzjoni miġjuba minn qabel

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

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

^dMhux inferjuri għal glipizide + metformin

*valur-p < 0.0001

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

It-tnaqqis HbA1c li deher f'Ġimġha 24 kien sostnut fl-istudji ta' kombinazzjoni miżjuda (glimepiride, u insulina) b'dejta minn 48-ġimġha (glimepiride) u sa dejta ta' 104 ġimġhat (insulina). Fil-Ġimġha 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' Ġimġha 102 (-0.78% u 0.02% bidla aġġustata mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament). F'Ġimġha 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-plaċebo, 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-plaċebo.

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/jum; ²sitagliptin 100 mg/kuljum

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

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

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

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

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

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

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

¹ glipepiride 4 mg/jum; ² Metformin (formulazzjonijiet li jerġu l-medicina mill-ewwel jew bil-mod) ≥ 1500 mg/jum flimkien mad-doża massima ttollerata, li trid tkun mill-anqas nofs id-doża massima, ta' sulphonylurea għal mill-anqas 8 ġimghat qabel ir-registrazzjoni.

^a Pazjenti randomizzati u kkurati b'kejl tal-effikaċja fil-linja bażi u mill-anqas kejl wiehed ta' wara l-linja bażi.

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

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

^d LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvatagġ għal individwi salvati) impressqa 'l quddiem

^e LRM: Analizi longitudinali ta' kejl ripetut

* valur-p < 0.0001 kontra l-plaċebo + prodott(i) medicinali iehor/ohra li jbaxxu l-glukożju

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glukows fil-plażma fi stat sajjem

Kura b'dapagliflozin 10 mg bħala monoterapija jew miżjud ma' metformin, glimipiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-glukows fil-plażma fi stat sajjem (-1.90 għal -1.20 mmol/l [-34.2 għal -21.7 mg/dl]) imqabbel mal-plaċebo (-0.33 għal 0.21 mmol/l [-6.0 għal 3.8 mg/dl]). Dan l-effett deher f'Ġimġha 1 tal-kura u baqa fl-istudji estenzi sa Ġimġha 104.

Glukows ta' wara l-ikel

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

Kura b'dapagliflozin 10 mg bħala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) irrizultat fi tnaqqis fil-glukows wara saġtejn mill-ikel wara 24 ġimġha li nżamm sa' Ġimġha 48.

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 provi 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).

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-xaħam fil-ġisem imkejjejl bid-DXA minflok tessut mingħajr xaħam jew telf ta' fluwidi. Kura b'Forxiga ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut tal-adiposju vixxerali meta mqabbel ma' kura bil-placebo ma' metformin f'sottostudju b'ritratti ta' rezonanza manjetika.

Pressjoni tad-dem

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-pressjoni sistolika tad-dem mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-pressjoni dijastolika tad-dem kontra -0.5 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-dem u -0.5 mmHg fil-pressjoni dijastolika għall-grupp tal-placebo fil-ġimgħa 24. Tnaqqis simili ġie osservat f'sa 104 ġimgħat.

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

Sigurtà kardjovaskulari

Saret metaanalizi tal-avvenimenti kardjovaskulari fil-programm kliniku. Fil-programm kliniku, 34.4% tal-pazjenti kellhom storja ta' mard kardjovaskulari (minbarra l-pressjoni għolja) fil-linja bażi u 67.9% kellhom pressjoni għolja. L-episodji kardjovaskulari ġew iġġudikati minn kumitat aġġudikanti indipendenti. Il-mira ewlenija kienet iż-żmien sal-ewwel avveniment ta' wiehed mill-eżiti li ġejjin: mewt kardjovaskulari, puplesija, infart mijokardjaku (MI) jew ammissjoni fl-isptar b'angina instabbli. L-episodji primarji seħħew bir-rata ta' 1.62% kull sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati b'dapagliflozin u b'rata ta' 2.06% f'pazjenti ttrattati bi prodott ta' paragun. Il-proporzjon ta' riskju li jqabbel lil dapagliflozin ma' prodott ta' paragun kien ta' 0.79 (95% Intervall ta' fiduċja [CI]: 0.58, 1.07), li jindika li f'din l-analizi dapagliflozin mhuwiex assoċjat ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2. Il-mewt kardjovaskulari, l-MI u l-puplesija kienu osservati bi proporzjon ta' riskju ta' 0.77 (95% CI: 0.54, 1.10).

Pazjenti b'linja bażi HbA1c $\geq 9\%$

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'dapagliflozin f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara assorbiment orali. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max}) is-soltu nkisbu fi żmien sagħtejn wara l-ġhotja fl-istat sajjem. Valuri tas- C_{max} u $1-AUC_{\tau}$ ta' dapagliflozin fl-istat fiss medju ġeometriku wara dozi ta' 10 mg darba kuljum ta' dapagliflozin kienu 158 ng/ml u 628 ng h/ml, rispettivament. Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-ġhotja ta' doża ta' 10 mg hija 78%. L-ġhotja ma' ikla b'hafna xaham naqqas is- C_{max} ta' dapagliflozin b'mhux aktar minn 50% u tawwal it- T_{max} b'madwar siegħa, iżda ma bidilx $1-AUC$ meta mqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Għalhekk Forxiga jista' jingħata mal-ikel jew waħdu.

Distribuzzjoni

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

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' tnehhija minura fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

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

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 dozi 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 tnehhija 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-omodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf.

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'sahhithom imqabbla, rispettivament.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

M'hemm xieda klinikament rilevanti fl-esponiment ibbażat fuq l-età biss f'individwi li għandhom sa' 70 sena. Madankollu, xieda fl-esponiment minhabba 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 fil-popolazzjoni pedjatrika ma gietx studjata.

Sess

L-AUC_{ss} 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 Ażjatici.

Piż tal-ġisem

L-esponiment għal dapagliflozin instab li jonqos b'xieda fil-piż. B'konsegwenza, pazjenti ta' piż baxx jista' jkollhom esponiment xi ftit oghla 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 dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-fertilità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin Dapagliflozin ma kkawżax tumuri la fil-ġrieden u l-anqas fil-firien bl-ebda doża evalwata fl-istudji dwar il-kanċerogeniċità li damu sentejn.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-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 treddiġ huma kull wiehed assoċjati ma' xieda fil-frekwenza u/jew severità tad-dilatazzjonijiet pelviċi u tubulari tal-wild.

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

Fi studju separat tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, firien materni ngħataw doži minn jum 6 tal-ġestazzjoni sa' jum 21 wara l-hlas, u l-wild kienu esposti indirettament *in utero* u permezz tat-treddiġ. (Studju satellitari twestaq sabiex jiġu evalwati l-esponimenti għal dapagliflozin fil-halib u l-wild.) Xieda fil-frekwenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni renali pelvika dehret meta l-wild ta' firien femminili ttrattati saru adulti, għalkemm dan sehh biss bl-oghla doži eżaminati (esponimenti materni u tal-wild għal dapagliflozin assoċjati kienu 1,415-il darba u 137-il darba, rispettivament, il-valuri fil-bniedem bl-oghla doża rakkomandata). Aktar tossiċità fl-iżvilupp kienet limitata mat-tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-wild relatat mad-doża u li deher biss b'doži ≥ 15 mg/kg/jum (assoċjata ma' esponimenti tal-wild li huma ≥ 29 -il darba il-valuri fil-bniedem bl-oghla doża rakkomandata fil-bniedem). Tossiċità materna kienet evidenti biss bl-oghla 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-oghla doża rakkomandata fil-bniedem.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose, anhydrous

Crospovidone (E1201)

Silicon dioxide (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

Folja Alu/Alu

Daqsijiet tal-pakketti ta' 14, 28 u 98 pilloli miksijin b'rita ġo folji mhux imtaqba b'kalendarju

Daqsijiet tal-pakketti ta' 30x1 u 90x1 pilloli miksijin b'rita ġo folji imtaqba b'doża individwali

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

12 ta' Novembru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

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

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

Ir-rekwiziti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

EU/1/12/795/001 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

forxiga 5 mg

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

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

EU/1/12/795/006 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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Forxiga 10 mg

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 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 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-Hamis, Il-Ġimgħa, Is-Sibt, Il-Ħadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI B'KALENDARJU 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-Hamis, 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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina 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 effetti sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Forxiga u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Forxiga
3. Kif għandek tiehu Forxiga
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Forxiga
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Forxiga u għalxiex jintuza

Forxiga fih is-sustanza attiva li tissejjaħ dapagliflozin. Tagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejjaħ "anti-dijabetiċi orali".

- Dawn huma mediċni li jittiehdu mill-ħalq għad-dijabete
- Jaħdmu billi jibaxxu l-ammont ta' zokkor (glukows) fid-demm tiegħek.

Forxiga jintuza għal tip ta' dijabete li tissejjaħ "dijabete mellitus tat-tip 2" f'pazjenti adulti (minn 18-il sena-il fuq). "Dijabete mellitus tat-tip 2" huwa tip ta' dijabete li s-soltu jibda meta tavvanza fl-età. Jekk għandek dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx bizżejjed insulina jew ġismek ma jkunx kapaċi juża l-insulina li tipproduċi sew. Dan iwassal għal-livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tiegħek. Forxiga jaħdem billi jneħħi z-zokkor żejjed minn ġismek permezz tal-awrina tiegħek.

- Forxiga jintuza jekk id-dijabete tiegħek ma tkunx tista' tiġi ikkontrollata b'mediċini oħrajn kontra d-dijabete, id-dieta u l-eżerċizzju.
- It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tiehu Forxiga waħdu jekk int intolleranti għal metformin jew flimkien ma' mediċina oħra għall-kura tad-dijabete. Din tista' tkun tittiehed mill-ħalq u/jew tista' tkun insulina li tingħata b'injezzjoni.

Huwa importanti li tkompli timxi mal-parir fuq id-dieta u l-eżerċizzju li tak it-tabib, spizjar jew infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Forxiga

Tieħux Forxiga:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Forxiga, u waqt il-kura:

- jekk għandek “dijabete tat-tip 1” – it-tip li s-soltu tibda meta tkun għandek żgħir, u għismek ma jgħamilx insulina.
- jekk tesperjenza telf fil-piż f'qasir żmien, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, ugiġh fl-istonku, ghatx eċċessiv, nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nghan mhux tas-soltu jew għejja, riha helwa ta' mnifsejk, toghma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek, kellem tabib jew mur sal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' “ketoacidozi dijabetika” - problema li jista' jkollok minhabba d-dijabete minhabba livelli oghla ta' “korpi ketone” fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jirriżultaw fit-testijiet. Ir-riskju ta' żvilupp ta' ketoacidozi dijabetika jista' jżied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew bżonn ikbar tal-insulina minhabba operazzjoni magħguri jew mard serju.
- jekk għandek problema fil-kliewi – it-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tieħu medicina differenti.
- jekk għandek problema fil-fwied – it-tabib tiegħek jista' jibdix fuq doża aktar baxxa.
- jekk fil-passat kellek mard tal-qalb serju jew jekk tagħtek puplesija.
- jekk qed tieħu medicini li jibaxxulek il-pessjoni tad-demm (kontra l-ipertensjoni) u fil-passat kont tbatil-pessjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni). Aktar tagħrif qed jingħata hawn taht **f'Medicini oħra u Forxiga.**
- jekk għandek livelli għoljin hafna ta' glukows fid-demm tiegħek li jista' jgħamlek disidratat (titlef wisq fluwidu mill-gisem). Dan ikun jista' jigi b'aktar probabilita' jekk qed tieħu pillola tal-pipi (dijuretika). Is-sinjali li jista' jkun hemm ta' deidratazzjoni qed jigu elenkati fil-parti ta' fuq ta' sezzjoni 4, “Effetti sekondarji li jista' jkollu”. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Forxiga jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali.
- jekk għandek jew tizviluppa 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 għandek 75 sena jew aktar m'għandekx tibda tieħu Forxiga.
- jekk qed tieħu medicina oħra għad-dijabete li fiha “pioglitazone”, m'għandekx tibda tieħu Forxiga.
- jekk għandek zieda fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demm, jidher minn testijiet.

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

Il-funzjoni tal-kliewi

Il-kliewi għandhom jigu eżaminati qabel ma tibda tieħu u waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Glukows fl-awrina

Minhabba l-mod ta' kif jahdem Forxiga, l-awrina tiegħek ser tirriżulta pożittiva għaz-zokkor waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Forxiga mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena, għaliex ma kienx studjat f'dawn il-pazjenti.

Medicini oħra u Forxiga

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

- jekk qieghed tiehu medicina li tintuza biex tnehhi l-ilma minn ġismek (dijuretika) It-tabib tieghek jista' jsaqsik biex tieqaf tiehu Forxiga. Sinjali li jista' jkun hemm meta tiflew wisq fluwidu minn ġismek huma elenkati fil-parti ta' fuq ta' sezzjoni 4 'Effetti sekondarji li jista' jkollu'.
- jekk qieghed tiehu medicini ohra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm tieghek bhall-insulina jew medicina "sulphonylurea". It-tabib tieghek jista' jkun irid jaghtik doza aktar baxxa ta' dawn il-medicini biex jevita li jaqawlek il-livelli taz-zokkor aktar milli suppost (ipoglicemija).

Tqala u, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. Ghandek twaqqaf din il-medicina jekk tohrog' tqila, minhabba li mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala. Kellem lit-tabib tieghek dwar l-ahjar mod biex tikkontrolla z-zokkor tieghek waqt it-tqala.

Kellem lit-tabib tieghek jekk tixtieq jew qed tredda' qabel tiehu din il-medicina. Tużax Forxiga jekk qed tredda. Mhux maghruf jekk din il-medicina tohrog' mal-halib tal-mara.

Sewqan u thaddim ta' magni

Forxiga m'ghandux jew ghandu ftit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta tiehu din il-medicina ma' medicini ohrajn li jissejhu sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawza livelli taz-zokkor baxxi wisq (ipoglicemija), li jistghu jikkawzaw sintomi bhal treghid, gharaq u bidla fil-vista, u jistghu jeffettwaw il-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni. M'ghandekx issuq jew tuza kwalunkwe ghodda jew magni, jekk thossok sturdut waqt li tkun qed tiehu Forxiga.

Forxiga fih lactose

Forxiga fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li ghandek intolleranza ghal certu tip ta' zokkor, ghmel kuntatt mat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Forxiga

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek ta'certa ruhek mat-tabib, mal-ispizjar, jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

- Id-doza rakkomandata hija pillola ta' 10 mg kuljum.
- It-tabib tieghek jista' jibdik fuq doza ta' 5 mg, jekk ghandek problema fil-fwied.
- It-tabib tieghek ser jiktiblek ricetta ghall-qawwa li tghodd ghalik.

Kif tiehu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiha ma' nofs tazza ilma.
- Tista' tiehu l-pillola tieghek mal-ikel jew minghajr ikel.
- Tista' tiehu l-pillola fi kwalunkwe hin tal-gurnata. Madankollu, ipprova hudha fl-istess hin tal-gurnata. Dan jghinek biex tiftakar tiehodha.

It-tabib tieghek jista' jiktiblek ricetta ghal Forxiga flimkien ma' medicina/medicini ohra biex tbaxxilek l-ammont ta' zokkor fid-demm tieghek. Dawn jistghu jkunu medicina/medicini li tittiehed/jittiehdu mill-halq jew insulina li tinghata b'injezzjoni. Ftakar biex tiehu din/dawn il-medicina/medicini l-ohra kif qallek it-tabib tieghek. Dan jghinek tikseb l-aqwa rizultati ghal sahhitek.

Dieta u eżercizzju

Sabiex tikkontrolla d-dijabete tieghek, xorta trid izzomm id-dieta u l-eżercizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-medicina. Ghalhekk huwa importanti li ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżercizzju mit-tabib, spizjar jew infermier tieghek. B'mod partikolari, jekk qieghed fuq dieta dijabetika ghall-kontroll tal-piz, kompli segwiha waqt li tkun qed tiehu Forxiga.

Jekk tiehu Forxiga aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Forxiga

X'ghandek taghmel jekk tinsa tiehu pillola jiddependi minn kemm jonqos ghad-doza li jmissek.

- Jekk ikun fadal 12-il siegha jew aktar ghad-doza li jmissek, hu id-doza ta' Forxiga hekk kif tiftakar. Imbaghad hu d-doza li jmissek fil-hin tas-soltu.
- Jekk ikun fadal anqas minn 12-il siegha ghad-doza li jmissek, aqbez id-doza li nsejt. Imbaghad hu d-doza li jmissek fil-hin tas-soltu.
- M'ghandekx tiehu doza doppja ta' Forxiga biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Forxiga

Tieqafx tiehu Forxiga minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek l-ewwel. Iz-zokkor fid-demmm tieghek jista' jghola minghajr din il-medicina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tkomplix tiehu Forxiga u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju li għejjin:

- titlef wisq fluwidu minn gismek (deidratazzjoni), tidher b'mod mhux komuni.

Dawn huma s-sinjali ta' deidrazzjoni:

- halq xott hafna jew iwahhal, ikollok hafna ghatx
- thossok bi nghas jew ghajjen
- tghaddi ftit ilma jew ma tghaddi xejn ilma (awrina)
- qalb thabbat mghaggel.

- infezzjoni fil-passagg tal-awrina, tidher b'mod komuni.

Dawn huma s-sinjali ta' infezzjoni severa fil-passagg tal-awrina:

- deni u/jew degħxiet
- sensazzjoni ta' hruq meta tghaddi l-awrina (tagħmel pipi)
- ugigh f' darek jew f' genbek.

Ghalkemm mhux komuni, jekk tara d-demmm fl-awrina tieghek, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

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

- ketoacidozi dijabetika, li tidher b' mod rari (tista' taffetwa sa persuna 1 minn 1,000)
- Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi dijabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):
- livelli oghla ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demmm tieghek
 - telf fil-piż f'qasir żmien
 - thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
 - uġiġh fl-istonku
 - ghatx eċċessiv
 - nifs mġhaġġel u fil-fond
 - konfużjoni
 - nġhas mhux tas-soltu jew ghejja
 - riha helwa ta' mnifsejk, toġhma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-ġharaq tieghek.

Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell tal-glucose fid-demmm. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tieghek b'Forxiga b' mod temporanju jew permanenti.

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

Komuni hafna (jistġhu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni)

- livelli ta' zokkor fid-demmm jitbaxxew (ipoglicemija) – meta tkun qed tiehu din il-medicina ma' sulphonylurea jew insulina

Dawn huma s-sinjali ta' zokkor baxx fid-demmm:

- titrieghed, tġhereq, thossok anzjuż hafna, qalbek thabbat imġhaġġel
- thossok bil-ġuħ, uġiġh ta' ras, bidla fil-vista
- bidla fil-burdata jew thossok konfuż.

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

Effetti sekondarji oħra meta tkun qed tiehu Forxiga:

Komuni (jistġhu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistġhu jinkludu irritazzjoni, hakk, nixxiġa jew riha mhux normali)
- uġiġh fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew thoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar mis-soltu
- bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xahmijiet fid-demmm tieghek (jirriżulta fit-testijiet)
- bidliet fl-ammont ta' ċelloli homor tad-demmm fid-demmm tieghek (jirriżulta fit-testijiet)
- tibdil fit-toġhma
- sturdament

Mhux komuni (jistġhu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- ghatx
- stitikezza
-
- tqum mill-irqad bil-lejl biex tagħmel l-awrina
- ħalq xott
- tnaqqis fil-piż
- bidliet fit-testijiet tad-demmm tal-laboratorju (kreatinina jew urea)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Rappurta tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Forxiga

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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), anhydrous lactose (ara sezzjoni 2 'Forxiga fih lactose'), crospovidone (E1201), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
 - kisja tar-rita: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Forxiga u l-kontenut tal-pakkett

- Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor u tondi b'dijametru ta' 0.7 cm. Għandhom "5" fuq naħa u "1427" fuq in-naħa l-oħra.
- Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor u b'forma ta' djamant madwar 1.1 x 0.8 cm mid-dijagonali. Għandhom "10" fuq naħa u "1428" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Forxiga 5 mg u l-pilloli Forxiga 10 mg jiġu għo folji tal-aluminju f'daqsijiet ta' pakketti ta' 14, 28 jew 98 pilloli miksijin b'rita għo folji mhux imtaqqbin tal-kalendarju u 30x1 jew 90x1 pilloli miksijin b'rita għo 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 GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

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

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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