

**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 jirrappurtaw 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

Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

*Eċċipjent b'effett magħruf:*

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

Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

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

*Eċċipjent b'effett magħruf:*

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

Forxiga 10 mg pilloli miksijin b'rita

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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 minħabba nuqqas ta' tolleranza.

Terapija miżjuda ma' terapija oħra

Flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaħxu l-glukows inkluża l-insulina, meta dawn, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju , ma jipprovdwx 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 jbaħxu 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 m<sup>2</sup>, 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 mingħajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelaw shaħ.

## **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 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 m<sup>2</sup>), proporzjon oghla 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 m<sup>2</sup>). Forxiga ma ġiex studjat f'kazijiet ta' indeboliment renali sever (CrCl < 30 ml/min jew eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew mard renali fl-aħħar-stadju (ESRD).

Monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel jinbada dapagliflozin u mill-anqas kull sena, minn hemm-il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2)
- Qabel ma jinbaddew 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' taht CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 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 jizjed 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 zbilanè fl-elettroliti  
Minhabba l-mod ta' kif jahdem, dapagliflozin iżid id-dijuresi assoċjata ma' tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demm (ara sezzjoni 5.1), li jista' jkun aktar qawwi f'pazjenti li jkollhom konċentrazzjonijiet tal-glukows fid-demm għoljin hafna.

Dapagliflozin mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti li qed jirċievu dijuretici 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-demm 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 fiziku, kejl tal-pressjoni tad-demm, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit) u tal-elettroliti huwa rakkomandat. Interruzzjoni temporanja tal-kura b'dapagliflozin hija rakkomandata f'pazjenti li jizviluppaw nuqqas ta' volum sakemm in-nuqqas jiġi ikkoreġut (ara sezzjoni 4.8).

#### Ketoacidozi dijabetika

Kazijiet rari ta' ketoacidozi dijabetika (DKA), inkluż kazijiet ta' periklu għall-hajja, ġew irrapportati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti kkurati b'inibituri SGLT2, inkluż dapagliflozin. F'numru ta' kazijiet, il-prezentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'zieda moderata biss tal-valuri tal-*glucose* fid-demm, taht 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhuwix magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li ssehħ b'doża oghla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi 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 ketoacidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jsehħu, irrISPettivament mil-livell tal-*glucose* fid-demm. 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 każijiet, kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda meta l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

Qabel il-bidu ta' dapagliflozin, fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponuhom għal ketoacidożi 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 tehid restritt tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li għalihom jitnaqqsu d-dożi 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 ġimġha (ara sezzjoni 4.8). Pajlonefrite kienet mhux komuni u sehhet b'frekwenza simili għall-kontroll L-eskrezzjoni ta' glukows mal-awrina tista' tkun assoċjata maż-żieda tar-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, għalhekk, interruzzjoni temporanja ta' dapagliflozin għandha titqies waqt il-kura ta' pajlonefrite jew urosepsi.

#### Anzjani ( $\geq 65$ sena)

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 bħal inibituri tal-angiotensin-converting enzyme (ACE-I) u inblukkaturi tar-riċettur tat-tip 1 għal angiotensin II (ARB). L-istess rakkomandazzjonijiet għall-funzjoni renali japplikaw għall-pazjenti anzjani kif ukoll għall-pazjenti kollha (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

F'individwi li għandhom  $\geq 65$  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'dijuretici. F'individwi ta'  $\geq 65$  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-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-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.

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

Fi studji kliniċi fit-tul li għadhom għaddejnin, ġiet osservata zieda fil-każijiet ta' amputazzjoni tal-parti t' isfel tar-riglejn (primarjament is-saba' l-kbir tas-sieq) ma' inibitur SGLT2 iehor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixxi effett ta' klassi. Bhal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li l-pazjenti jiġu rakkomandati fuq kura tas-saqajn preventiva ta' rutina.

#### 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 jaħdem, 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 jieħdu din il-mediċina.

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

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### Dijuretiċi

Dapagliflozin jista' jżid mal-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretiċi 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, bhal sulphonylureas, jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina jista' jkun meħtieġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw f'tahlita ma' dapagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

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

#### Effett ta' prodotti mediċinali 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-mediċina), 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'indutturi 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-siegha. Mhux rakkomandat tibdil fid-doża

#### Effett ta' dapagliflozin fuq prodotti mediċinali ohra

Fi studji ta' interazzjoni li saru f'individwi b'saħħithom, l-aktar permezz ta' mudell b' doża wahda, 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. Tahlita ta' doża wahda 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-ħxejjex u l-użu tal-alkoħol fuq il-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma kienux studjati.

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta mill-użu ta' dapagliflozin f'nisa waqt it-tqala. Studji fil-firien urew tossicità fil-kilwa waqt li tkun qed tizviluppa fil-perijodu li jikkorrispondi għat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-użu ta' dapagliflozin mhux rakkomandat waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala.

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

### Treddigh

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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-plaċebo, 2,360 individwu kienu kkurati b'dapagliflozin 10 mg u 2,295 kienu kkurati bi plaċebo.

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 plaċebo, bl-eċċezzjonijiet ta' studju fejn gie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (SU) u bl-insulina. Terapiji b'taħlita 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-mediċina li ġejjin kienu identifikati jew suspettati fil-provi kkontrollati bi plaċebo. Ebda minnhom ma kienu meqjusa relatati mal-mediċina. 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1. Reazzjonijiet avversi fl-istudji<sup>a</sup> kkontrollati bil-plaċebo**

<b>Klassi tas-sistema tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni*</b>	<b>Mhux Komuni**</b>	<b>Rari</b>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati <sup>*,b,c</sup> Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina <sup>*,b,d</sup>	Infezzjoni fungali**	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' SU jew insulina) <sup>b</sup>		Jonqos il-volum <sup>b,e</sup> 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 <sup>*</sup>		
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja <sup>*,f</sup>	Nokturja** Indeboliment renali <sup>**b</sup>	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali** Prurite ġenitali**	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit <sup>g</sup> Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi <sup>b</sup>	Żieda tal-kreatinina fid-dem <sup>**b</sup> Żieda tal-urea fid-dem <sup>**</sup>	



		Dislipidemja <sup>h</sup>	Tnaqqis fil-piż <sup>**</sup>	
--	--	---------------------------	-------------------------------	--

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

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

<sup>c</sup>Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet relatati jinkludu, eż. iżda mhumiex limitati, għat-termini preferiti definiti minn qabel, infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni fil-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, axxess fil-vulva.

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

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

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

<sup>g</sup>Il-bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.30 % għal 10 mg dapagliflozin kontra -0.33 % għal 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

<sup>h</sup>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 %.

<sup>i</sup>ara sezzjoni 4.4

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

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

#### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin

##### 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 mingħajr metformin), il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili (< 5 %) bejn il-gruppi ta' kura, inkluż il-placebo sa 102 ġimġha 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-ġimġha 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-sugġetti kkurati b' dapagliflozin 10 mg miżjud mal-insulina f' Ġimġha 24 u 104 rispettivament u f' 0.5 % tas-sugġetti kkurati ma' gruppi ta' placebo miżjud mal-insulina f' Ġimġha 24 u 104. F' Ġimġha 24 u 104, ġew irrapportati episodji minuri ta' ipoglicemija, rispettivament, f' 40.3 % u 53.1 % tas-sugġetti li rċievew dapagliflozin 10 mg flimkien mal-insulina u f' 34.0 % u f' 41.6 % tas-sugġetti li rċievew flimkien mal-insulina.

Fi studju fejn ġie miżjud ma' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimġha, 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).

### Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Vulvovaġinite, 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' kors ta' kura standard u rari kellhom iwaqqfuh. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar komuni fin-nisa u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

### Żieda fil-kreatinina

Reazzjonijiet avversi għall-medicina relatati ma' żieda fil-kreatinina ġew raggruppati (eż. tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi, indeboliment renali, żieda 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 rċievew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. F' pazjenti b' funzjoni renali normali jew b' indeboliment renali ħafif (eGFR tal-linja bażi  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f' 1.3 % u 0.8 % tal-pazjenti li rċievew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f' pazjenti b' eGFR tal-linja bażi  $\geq 30$  u  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (18.5 % dapagliflozin 10 mg 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'  $\leq 0.5$  mg/dl mil-linja bażi. Iz-żidiet fil-kreatinina kienu ġeneralment temporanji matul kura kontinwa jew riversibbli wara t-twaqqif tal-kura.

### Ormon tal-paratirojde (PTH)

Żiediet żgħar fil-livelli tal-PTH fis-serum deħru biz-żiediet ikunu akbar f' individwi li kellhom livelli tal-PTH oġhla mal-linja bażi. Kejl tal-minerali fl-ghadam f' pazjenti b' funzjoni renali normali jew indebolita b' mod ħafif ma indikax telf tal-ghadam 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 dawk ikkurati b' dapagliflozin (1.50 %) u placebo/kumparatur (1.50 %), u ma kienx hemm sinjal ta' kanċeroġinità jew mutaġenicità mid-dejta fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Meta jitqiesu il-kazijiet ta' tumuri li jseħhu 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 taħt 1 għal oħrajn (eż demm u limfatika, ovarji, passaġġ renali), ma wassalx għal żieda fir-riskju globali ta' tumur assoċjat ma' dapagliflozin. Iz-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 mequż probabbli li tista' tkun relatata mal-kawża. Minħabba 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

### Anzjani ( $\geq 65$ sena)

F'individwi ta'  $\geq 65$  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 reversibbli. F'individwi  $\geq 65$  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 tossiċità 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' dehidratazzjoni, pressjoni baxxa jew żbilanċ fl-elettroliti, u bl-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq l-intervall QTc. Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet simili għall-placebo. Fi studji kliniċi fejn dozi ta' darba kuljum sa' 100 mg (10 darbiet l-oghla doża rakkomandata fil-bniedem) ingħataw għal ġimghatejn f'individwi b'saħħithom u individwi b'dijabete tat-tip 2, il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet ftit oghla mill-placebo u ma kienetx relatata mad-doża. Rati ta' każijiet avversi inklużi dehidratazzjoni jew pressjoni baxxa kienu simili għal placebo, 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 jbxaxx l-glukows fid-demm, 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-demm 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 hafifa 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 risponsabbli għal-assorbiment tal-glukows.

#### Effetti farmakodinamiċi

Żiediet fl-ammont ta' glukows imneħhi 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 mneħhija mal-awrina kull jum (li jikkorrispondi għal 280 kcal/jum) b'doża ta' 10 mg/jum dapagliflozin f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Evidenza ta' tneħhija 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 żiediet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2. Żiediet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 ikkurati b'dapagliflozin 10 mg kienu sostnuti għal 12-il ġimgħa u ammontaw għal madwar 375 ml/jum. Iż-żieda fil-volum tal-awrina kienet assoċjata ma' żieda żgħira u transitorja fl-eskrezzjoni ta' sodium mal-awrina li ma kienetx assoċjata ma' bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum.

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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 estiżi fit-tul minn 24 sa 80 ġimgħa (sa' tul totali ta' studju ta' 104 ġimgħat), u studju wiehed dam 52 ġimgħa b'estensjonijiet għal żmien twil ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat (tul totali tal-istudju ta' 208 ġimgħat). Il-medja tat-tul tad-dijabete kienet bejn 1.4 sa' 16.9 snin. Tnejn u ħamsin fil-mija (52 %) kellhom indeboliment renali hafif u 11 % kellhom indeboliment renali moderat. Wiehed u ħamsin 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)  $\geq 27$ . Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

#### Kontroll glicemiku

##### Monoterapija

Studju double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam 24 ġimgħa (estiż b'perijodu addizzjonali) twettaq sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja tal-monoterapija b'Forxiga f'individwi b'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 estiż, tnaqqis tal-HbA1c kien sostnut f'Ġimgħa 102 (-0.61 %, u -0.17 % tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament).

#### **Tabella 2. Riżultati f'Ġimgħa 24 (LOCF<sup>a</sup>) ta' studju kontrollat bi placebo b'dapagliflozin bħala monoterapija**

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

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

<sup>b</sup>L-individwi kollha randomizzati li ħadu mill-anqas doża waħda tal-medikazzjoni studjata double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

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

\*Valur-p < 0.0001 kontra l-plaċebo

<sup>§</sup> Mhux evalwat għas-sinifikat statistiku bħala konsegwenza tal-proċedura tat-testing f' sekwenza għall-fini sekondarji

*Terapija kombinata*

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

**Tabella 3 Rizultati ma' Ġimgha 52 (LOCF<sup>a</sup>) fl-istudju kkontrollat b'mod attiv meta mqabbel ma' dapagliflozin ma' glipizide miżjud ma' metformin**

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

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

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

<sup>c</sup>Medja tal-anqas kwadri agġustata għall-valur tal-linja bazi

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

\*valur-p < 0.0001

Dapagliflozin miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c f'ġimgha 24 meta mqabbel ma' individwi li kienu fuq placebo (p < 0.0001; Tabelli 4, 5 u 6).

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

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

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

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/jum;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup>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)

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

<sup>d</sup>LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) impressqa 'l quddiem

eLRM: Analizi longitudinali ta' kejl ripetut

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



**Tabella 6. Resultati ta' studji kontrollati bil-plaċebo fuq 24-ġimgha (LOCF<sup>a</sup>) 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 <sup>2</sup>	± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Linja bażi (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-0.90	-0.30
Differenza minn plaċebo (95 % CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-1.67	0.02
Differenza minn plaċebo (95 % CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
<b>Medja tad-doża tal-insulina kuljum (IU)<sup>1</sup></b>		
Linja bażi (medja)	77.96	73.96
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-1.16	5.08
Differenza minn plaċebo (95 % CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Individwi b'doża medja tal-insulina kuljum li tnaqqset b'mill-anqas 10 % (%)	19.7**	11.0

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

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

<sup>c</sup> 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

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

<sup>2</sup>Hamsin fil-mija tal-individwi kienu fuq monoterapija bl-insulina mal-linja bażi; 50 % kienu fuq 1 jew 2 prodott(i) mediċinali flimkien mal-insulina; Minn dan il-grupp tal-aħħar, 80 % kienu fuq metformin wahdu, 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'Ġimgha 1 tal-kura u baqa fl-istudji estenzi sa' Ġimgha 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 ġimgha li nżammu sa' Ġimgha 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 ġimgha li nżamm sa' Ġimgha 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' reżonanza 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 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' 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-Medicini 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-ghotja fl-istat sajjem. Valuri tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{\tau}$  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-ghotja ta' doża ta' 10 mg hija 78 %. L-ghotja ma' ikla b'hafna xaħam naqqas is- $C_{max}$  ta' dapagliflozin b'mhux aktar minn 50 % u tawwal it- $T_{max}$  b'madwar siegħa, iżda ma bidilx l-AUC meta mqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Għalhekk Forxiga jista' jingħata mal-ikel jew waħdu.

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Dapagliflozin jiġi metabolizzat b'mod estensiv, l-aktar biex jagħti dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolu mhux attiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew il-metaboli l-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 % bħala dapagliflozin mhux mibdul. Wara l-ghotja 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 bħala l-medicina originali.

### Linearità

L-esponiment għal dapagliflozin żdied b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża ta' dapagliflozin fuq medda ta' 0.1 sa' 500 mg u l-farmakokinetika tiegħu ma nbidlitx maż-żmien wara 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 imneħhi 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.

#### Anzjani ( $\geq 65$ 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<sub>ss</sub> 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-gisem

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-kanċerogeniċità li damu sentejn.

#### Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-ghotja diretta ta' dapagliflozin lill-firien żgħar li qed jitreddgħu u esponiment indirett lejn tmien 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 rrappurtati fil-livelli tad-doži kollha; l-esponiment ta' wild bl-aktar doži baxxi eżaminati kienu  $\geq 15$ -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 trrattati 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-gisem tal-wild relatat mad-doża u li deher biss b'doži  $\geq 15$  mg/kg/jum (assoċjata ma' esponimenti tal-wild li huma  $\geq 29$ -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-gisem u konsum tal-ikel mad-doża. Il-livell fejn ma deherx effett avvers

(NOAEL) għall-iżvilupp tat-tossicità, 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 tossicitajiet 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 FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose, anhydrous

Crospovidone (E1202)

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-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**

### Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

### Forxiga 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

12 ta' Novembru 2012

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

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



## **ANNEX II**

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



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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) 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-reqwiziti 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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI**

**FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Forxiga 5 mg pilloli  
dapagliflozin

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI**

**FOLJI 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 effett 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 tissejjah dapagliflozin. Tagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "anti-dijabetiċi orali".

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

Forxiga jintuza għal tip ta' dijabete li tissejjah "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 biżżejjed 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 jneħhi 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-halq 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 gismek 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 ghejja, 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 diabetika” - 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 diabetika jista' jizdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew bżonn ikbar tal-insulina minhabba operazzjoni maġġuri 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' jibdik 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 tbat bil-pessjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni). Aktar tagħrif qed jingħata hawn taħt **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 jiġu 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 tiżviluppa dardir (thossok imqalla), rimettar jew deni jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob. Dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jikkawzaw 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.

Bhal fil-każ tal-pazjenti diabetiċi kollha, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarment u li taderixxi ma' kwalunkwe parir iehor dwar il-kura tas-saqajn mogħti mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

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 jiġu 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 taħt it-18-il sena, għaliex ma kienx studjat f'dawn il-pazjenti.

## **Mediċini oħra u Forxiga**

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

- jekk qiegħed tieħu mediċina li tintuża biex tneħhi l-ilma minn ġismek (dijuretika) It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tieqaf tieħu 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 qiegħed tieħu mediċini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek bhall-insulina jew mediċina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħtik doża aktar baxxa ta' dawn il-mediċini biex jevita li jaqawlek il-livelli taz-zokkor aktar milli suppost (ipoglicemija).

## **Tqala u, treddigh u fertilità**

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

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

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

Forxiga m'għandux jew għandu ftiit li xejn effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Meta tieħu din il-mediċina ma' mediċini oħrajn li jissejħu sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli taz-zokkor baxxi wisq (ipoglicemija), li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal tregħid, għaraq u bidla fil-vista, u jistgħu jeffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża kwalunkwe għodda jew magni, jekk thossok sturdut waqt li tkun qed tieħu Forxiga.

## **Forxiga fih lactose**

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

## **3. Kif għandek tieħu Forxiga**

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

### **Kemm għandek tieħu**

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

### **Kif tieħu din il-mediċina**

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

It-tabib tiegħek jista' jiktiblek riċetta għal Forxiga flimkien ma' mediċina/mediċini oħra biex tbaxxilek l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek. Dawn jistgħu jkunu mediċina/mediċini li tittieħed/jittieħdu mill-ħalq jew insulina li tingħata b'injezzjoni. Ftakar biex tieħu din/dawn il-mediċina/mediċini l-oħra kif qallek it-tabib tiegħek. Dan jgħinek tikseb l-aqwa riżultati għal saħħtek.

### **Dieta u eżerċizzju**

Sabiex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, xorta trid iżzomm id-dieta u l-eżerċizzju, anki meta tkun qed tieħu din il-mediċina. Għalhekk huwa importanti li ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżerċizzju mit-



tabib, spizjar jew infermier tieghek. B'mod partikolari, jekk qieghed fuq dieta dijabetika għall-kontroll tal-piż, 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'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu pillola jiddependi minn kemm jonqos għad-doża li jmissek.

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

### **Jekk tieqaf tiehu Forxiga**

Tieqafx tiehu Forxiga mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek l-ewwel. Iz-zokkor fid-demmi tieghek jista' jgħola mingħajr din il-medicina.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

- titlef wisq fluwidu minn ġismek (deidratazzjoni), tidher b'mod mhux komuni.  
Dawn huma s-sinjali ta' deidrazzjoni:
  - haq xott hafna jew iwahhal, ikollok hafna għatx
  - thossok bi ngħas jew għajjen
  - tgħaddi ftit ilma jew ma tgħaddi xejn ilma (awrina)
  - qalb thabbat mghaġġel.
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, tidher b'mod komuni.  
Dawn huma s-sinjali ta' infezzjoni severa fil-passaġġ tal-awrina:
  - deni u/jew degħxiet
  - sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-awrina (tagħmel pipi)
  - uġiġh f'darek jew f'genbek.

Għalkemm mhux komuni, jekk tara d-demmi fl-awrina tieghek, għid 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-piz f'qasir żmien
  - thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
  - uġigh fl-istonku
  - ghatx eċċessiv
  - nifs mghaġġel u fil-fond
  - konfuzjoni
  - nghan mhux tas-soltu jew ghejja
  - riha helwa ta' mnifsejk, toghma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-gharaq 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 (jistghu 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, tghereq, thossok anzjuż hafna, qalbek thabbat imghaġġel
- thossok bil-ġuh, uġigh ta' ras, bidla fil-vista
- bidla fil-burdata jew thossok konfuż.

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

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistghu jinkludu irritazzjoni, hakk, nixxiya jew riha mhux normali)
- uġigh fid-dahar
- taghmel aktar awrina mis-soltu jew thoss il-bżonn li taghmel l-awrina aktar mis-soltu
- bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xahmijiet fid-demmm tieghek (jirrizulta fit-testijiet)
- bidliet fl-ammont ta' ċelloli homor tad-demmm fid-demmm tieghek (jirrizulta fit-testijiet)
- tibdil fit-toghma
- sturdament

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

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

## Rappurtar 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-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar 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 tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-mizuri 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 (E1202), 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

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

**Danmark**  
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-aħħar 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>

## **Anness IV**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

L-inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) jintużaw flimkien ma' dieta u eżerċizzju f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, jew waħedhom jew flimkien ma' mediċini oħrajn tad-dijabete.

F'Marzu 2016, l-EMA ġiet infurmata mid-Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) ta' canagliflozin dwar żieda ta' madwar darbtejn aktar fin-numru ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn f'individwi kkurati b'canagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo fl-istudju ta' avveniment kardjovaskulari (CV) CANVAS li għadu għaddej sponsorjat mill-MAH. Barra minn hekk, analiżi ta' studju fuq il-kliwi CANVAS-R li għadu għaddej b'popolazzjoni simili għal ta' CANVAS uriet żbilanċ numeriku fir-rigward tal-avvenimenti ta' amputazzjoni.

Barra mill-informazzjoni li rċeviet l-EMA, il-Kumitat Indipendenti għall-Monitoraġġ tad-Data (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) għall-istudji CANVAS u CANVAS-R, li għandu aċċess għad-data kollha ta' eżitu u sigurtà CV mhux blinded, irrakkomanda li l-istudju għandu jkompli, li għandha tittiehed azzjoni biex jiġi mminimizzat dan ir-riskju potenzjali u li l-partecipanti għandhom jiġu infurmati b'mod adegwat dwar dan ir-riskju.

Il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 fil-15 ta' April 2016; il-PRAC intalab jivvaluta l-impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom canagliflozin, biex jivvaluta jekk din hijiex kwistjoni ta' klassi u biex sal-31 ta' Marzu 2017, joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti u jekk humiex neċessarji miżuri provviżorji sabiex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Fit-2 ta' Mejju 2016, ġiet iċċirkolata Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) sabiex tinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li fi prova klinika b'canagliflozin, ġiet innutata inċidenza ta' darbtejn aktar fin-numru ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (primarjament tas-saba' tas-sieq); barra minn hekk, ġie enfasizzat il-bżonn li l-pazjenti jingħataw parir dwar l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. Il-Komunikazzjoni talbet ukoll lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex jikkunsidraw it-twaqqif tal-kura f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti preċedenti ta' amputazzjoni.

Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li ma setax jiġi eskluż effett tal-klassi, peress li l-inibituri kollha ta' SGLT2 għandhom l-istess mekkanizmu ta' azzjoni, peress li l-mekkanizmu potenzjali li jwassal għal riskju miżjud ta' amputazzjoni mhux magħruf, u peress li bħalissa ma tistax tiġi identifikata kawża sottostanti speċifika għal mediċini li fihom canagliflozin biss. Konsegwentament, fis-6 ta' Lulju 2016, il-KE talbet biex testendi l-proċedura attwali biex tinkludi l-prodotti awtorizzati kollha tal-klassi tal-inibituri ta' SGLT2.

## Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Wara li kkunsidra d-data disponibbli kollha, il-PRAC kien tal-fehma li d-data li dejjem qed tiżdied dwar l-amputazzjonijiet fil-prova ta' CANVAS u CANVAS-R tikkonferma riskju miżjud ta' amputazzjoni għal canagliflozin; mhuwiex probabbli li d-differenza fir-riskju ta' amputazzjoni li dehret b'canagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo hija sejba b'kombinazzjoni. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li d-data dwar l-avvenimenti ta' amputazzjoni mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom dapagliflozin u l-mediċini li fihom empagliflozin jew mhijiex disponibbli sal-istess punt bħal dak għal mediċini li fihom canagliflozin jew hawn kien hemm xi limitazzjonijiet fil-ġbir tad-data.

Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li bħalissa mhux possibbli li tiġi identifikata kawża sottostanti għall-izbilanċi osservati fir-riskju ta' amputazzjoni li jkunu attribwiti speċifikament għal mediċini li fihom canagliflozin u mhux għall-prodotti l-oħra tal-klassi. Il-membri kollha tal-klassi għandhom l-istess mod ta' azzjoni u ma' hemm ebda mekkaniżmu sottostanti kkonfermat li huwa speċifiku għal canagliflozin. Għalhekk, il-mekkanizmu ta' azzjoni li jippermetti li jinftiehem liema l-pazjenti jinsabu f'riskju għadu mhux ċar.

Il-PRAC innota li s'issa, riskju miżjud ta' amputazzjoni sar apparenti biss b'canagliflozin, iżda studju wieħed kbir ta' eżitu kardjovaskulari (DECLARE) għadu għaddej għal dapagliflozin u l-avvenimenti ta' amputazzjoni ma nqabdux b'mod sistematiku fl-istudju ta' eżitu kardjovaskulari kbir mitmum imwettaq b'empagliflozin (EMPA-REG). Għaldaqstant, bħalissa mhux possibbli li jiġi stabbilit jekk ir-riskju miżjud ta' amputazzjoni huwiex effett ta' klassi jew le.

Għalhekk, wara li kkunsidra d-data kollha pprezentata, fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti elenkati hawn fuq jibqa' pożittiv, iżda kkunsidra li kienu meħtieġa bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-inibituri kollha ta' SGLT2 awtorizzati biż-żieda ta' informazzjoni dwar ir-riskju ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn, kif ukoll attivitajiet ta' farmkoviġilanza addizzjonali li għandhom jiġu riflessi fl-RMP. L-istudji CANVAS u CANVAS-R u l-Istudji CREDENCE u DECLARE huma pplanati li jitlestew fl-2017 u fl-2020, rispettivament. L-analiżi finali ta' dawn l-istudji, wara l-un-blinding, se tipprovdni informazzjoni ulterjuri dwar il-benefiċċju u r-riskju tal-inibituri ta' SGLT2 partikolarment dwar ir-riskju tal-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

### **Billi**

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għall-prodotti elenkati fl-Anness A;
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-data pprezentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tar-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn f'pazjenti kkurati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) għad-dijabete mellitus tat-tip 2;
- Il-PRAC ikkunsidra li d-data disponibbli dwar l-amputazzjoni fil-provi ta' CANVAS u CANVAS-R tikkonferma li l-kura b'canagliflozin tista' tikkontribwixxi għal riskju miżjud ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn, prinċipalment tas-saba' tas-sieq;
- Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li mekkaniżmu ta' azzjoni, li jippermetti li jinftiehem liema pazjenti jinsabu f'riskju, għadu mhux ċar;
- Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li bħalissa mhux possibbli li tiġi identifikata kawża sottostanti għall-izbilanċi osservati fir-riskju ta' amputazzjoni li jkunu attribwiti speċifikament għal mediċini li fihom canagliflozin u mhux għall-prodotti l-oħrajn tal-klassi;
- Il-PRAC innota li d-data dwar l-avvenimenti ta' amputazzjoni mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom dapagliflozin u mediċini li fihom empagliflozin jew mhijiex disponibbli sal-istess punt bħal dak għal mediċini li fihom canagliflozin jew kien hemm xi limitazzjonijiet fil-ġbir tad-data ta' dawn l-avvenimenti;
- Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-riskju jista' jikkontribwixxi effett ta' klassi possibbli;
- Minħabba l-fatt li ebda fattur ta' riskju speċifiku ma seta' jiġi identifikat hlief għal fatturi ta' riskju ta' amputazzjoni ġenerali li potenzjalment jikkontribwixxu għall-avvenimenti, il-PRAC



irrakkomanda li l-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar kura tas-saqajn preventiva ta' rutina u li jzommu idratazzjoni adegwata bħala parir ġenerali biex jipprevjenu l-amputazzjoni;

- Għalhekk, il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn għandu jiġi inkluż fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti kollha elenkati fl-Anness A, bi twissija għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti li tenfasizza l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. It-twissija għal canagliflozin tinkludi wkoll informazzjoni li, f'pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura. Għal canagliflozin, ġew inklużi wkoll l-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (prinċipalment tas-saba' tas-sieq), bħala reazzjoni avversa għal medicina, fl-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li għandha tingabar informazzjoni addizzjonali dwar avvenimenti ta' amputazzjoni permezz ta' formoli ta' rapporti ta' każijiet (CRFs, case report forms) xierqa għal provi kliniċi, kwestjonarji ta' segwitu għal każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-użu ta' listi komuni ta' termini ppreferuti (PT, preferred term) ta' MedDRA għal avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, u metaanalizi ta' studji kbar inkluż studji ta' eżitu kardjovaskulari. L-RMPs kollha għandhom jiġu aġġornati kif xieraq permezz ta' varjazzjoni xierqa li għandha tiġi ppreżentata sa mhux aktar tard minn xahar mid-deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea;

Konsegwentement, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom inibitur ta' SGLT2 identifikati fl-Anness A jibqa' favorevoli, soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott u attivitajiet ta' farmakoviġilanza addizzjonali li għandhom jiġu riflessi fl-RMP.

Il-PRAC għalhekk irrakkomanda li l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti elenkati hawn fuq kif imsemmija fl-Anness A, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC, kienet meħtieġa.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li ġiet rieżaminata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni .

### ***Konklużjoni ġenerali***

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance u Synjardy jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance u Synjardy.