

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita
Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' dapagliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola ta' 5 mg fiha 24 mg ta' lactose.

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' dapagliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola ta' 10 mg fiha 48 mg ta' lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 7.24 mm, b'“5” imnaqqax fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, forma ta' djamant, konvessi miż-żewġ naħat, b'qisien ta' madwar 11 x 8 mm, b'“10” imnaqqax fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Mard kroniku tal-kliwi

Dapagliflozin Viatris huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' mard kroniku tal-kliwi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Mard kroniku tal-kliwi

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb jew għall-kura ta' mard kroniku tal-kliwi fit-tfal ta' < 18-il sena għadhom ma gewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dapagliflozin Viatrix jista' jittiehed mill-ħalq darba kuljum fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ. Il-pillola ma tistax tinqasam f' doži ndaqs.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Indeboliment renali

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

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

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

Indeboliment epatiku

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

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

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

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

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

Ketoaċidoži dijabetika

Każijiet rari ta' ketoaċidoži dijabetika (DKA), inklużi każijiet ta' periklu għall-ħajja u każijiet fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2), inkluż

dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri ta' *glucose* fid-demm, taht 14 mmol/L (250 mg/dL).

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

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

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

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

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

Il-bidu mill-ġdid ta' kura bl-inibitur SGLT2 f'pazjenti li qed jesperjenzaw DKA waqt li jkunu fuq kura bl-inibitur SGLT2 mhuwiex rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat u riżolt fattur preċipitanti ċar ieħor. Fi studji tad-diabeto mellitus tat-tip 1 b'dapagliflozin, DKA giet irrappurtata bi frekwenza komuni. Dapagliflozin m'għandux jintuża għall-kura ta' pazjenti b'diabeto tat-tip 1.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

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

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

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina

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

Anzjani (≥ 65 sena)

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

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

renali bħal inibituri tal-angiotensin-converting enzyme (ACE-I) u imblukkaturi tar-riċettur tat-tip 1 għal angiotensin II (ARB).

L-istess rakkomandazzjonijiet għall-funzjoni renali japplikaw għall-pazjenti anzjani kif ukoll għall-pazjenti kollha (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Insuffiċjenza kardijaka

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

Kardjomijopatija infiltrattiva

Il-pazjenti b'kardjomijopatija infiltrattiva ma għewx studjati.

Mard kroniku tal-kliewi

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

Żieda fl-ematokrit

Ġiet osservata żieda fl-ematokrit bit-trattament permezz ta' dapagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'żieda evidenti fl-ematokrit għandhom jiġu mmonitorjati u investigati għal mard ematologiku sottostanti.

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riglejn

Fi studji kliniċi fit-tul fid-dijabete mellitus tat-tip 2, ġiet osservata żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni tal-parti t'isfel tar-riglejn (primarjament is-saba' l-kbir tas-sieq) ma' inibituri SGLT2. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixxi effett ta' klassi. Huwa importanti li l-pazjenti bid-dijabete jingħataw parir dwar il-kura tas-saqajn preventiva ta' rutina.

Estimi tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, pazjenti li jkun qad jiehdu Dapagliflozin Viatris se jiġihom test pożittiv għal glucose fl-awrina tagħhom.

Dapagliflozin Viatris fih il-Lactose

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

Dapagliflozin Viatris fih is-sodium.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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, bħal sulphonylureas, jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża l-helsien tal-insulina tista' tkun meħtieġa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw f'taħlita ma' dapagliflozin f'pazjenti b'diabette mellitus tat-tip 2 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

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

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq dapagliflozin

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

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

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

Effett ta' dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk dapagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' dapagliflozin/metaboliti fil-ħalib tas-sider, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fil-wild li kienu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhuwiex 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

Dapagliflozin Viatris m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta dapagliflozin jintuża flimkien ma' sulphonylurea jew insulina.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

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

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

esponiment ta' 27 xahar. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u minghajr dijabete, u pazjenti b'eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m².

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

Mard kroniku tal-kliewi

Fl-istudju tal-eżitu tal-kliewi b'dapagliflozin f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi (DAPA-CKD), 2 149 pazjent ġew ittrattati b'dapagliflozin 10 mg u 2 149 pazjent bi placebo għal żmien medjan ta' esponiment ta' 27 xahar. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u minghajr dijabete, b'eGFR ≥ 25 sa ≤ 75 mL/min/1.73 m², u b'albuminurja (proporzjon ta' albumina kreatinina fl-awrina [UACR] ≥ 200 u $\leq 5\,000$ mg/g). It-trattament kompli jekk l-eGFR waqgħet għal livelli taħt 25 mL/min/1.73 m².

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li ġejjin kienu identifikati fl-istudji kliniċi kkontrollati bi placebo u f'sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ebda minnhom ma kienu meqjusa relatati mal-medicina. Reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt huma klassifikati skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika 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 ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$), u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi fl-istudji kliniċi kkontrollati bil-placebo u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni*	Mhux komuni**	Rari	Rari hafna
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati*,b,c Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina*,b,d	Infezzjoni fungali**,As		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier) ^{b,i}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija (meta jintuża ma' SU jew insulina) ^b		Jonqos il-volum ^{b,c} Għatx**	Ketoacidożi diabetika (meta jintuża f'dijabete mellitus tat-tip 2) ^{b,i,k}	
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament			
Disturbi gastro-intestinali			Stitikezza** Halq xott**		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx ^j			Anġjoedema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġħ fid-dahar*			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Poliurja*,f	Nokturja**		Nefrite tubulointerstizjali

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni*	Mhux komuni**	Rari	Rari hafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Prurite vulvovaginali** Prurite ġenitali**		
Investigazzjonijiet		Żieda fl-ematokrit ^g Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi waqt il-kura inizjali ^b Dislipidemja ^h	Żieda tal-kreatinina fid-demm waqt il-kura inizjali ^{**b} Żieda tal-urea fid-demm ^{**} Tnaqqis fil-piż ^{**}		

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

^b Ara s-sottosezzjoni korrispondenti hawn taht għal aktar informazzjoni.

^c Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati jinkludu, eż. it-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 ġenitali fl-irġiel, infezzjoni tal-pene, vulvite, vaginite batterika, axxess fil-vulva.

^d 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-kliwi u prostatite.

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

^f Poliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, żieda fil-produzzjoni tal-awrina.

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

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

ⁱ Ara sezzjoni 4.4.

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

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

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

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

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

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

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

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

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

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

Ġew irrappurtati każijiet ta' fimożi/fimożi akkwiziżta b'mod simultanju ma' infezzjonijiet ġenitali u f'xi każijiet, kienet mehtieġa ċirkonċiżjoni.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

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

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

Ipoglicemija

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

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

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

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

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

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

Fl-istudju DAPA-HF, ġew irrappurtati avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija f' 4 (0.2%) pazjenti kemm fil-grupp ta' kura b'dapagliflozin kif ukoll bil-plaċebo. Fl-istudju DELIVER, ġew irrappurtati avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija f' 6 (0.2 %) pazjenti fil-grupp ta' dapagliflozin u f' 7 (0.2 %) fil-

grupp tal-plaċebo. Avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija kienu osservati biss f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2.

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

Tnaqqis tal-volum

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

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

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

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

Ketoacidożi dijabetika f'dijabete mellitus tat-tip 2

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

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

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

Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina

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

infezzjonijiet kienu aktar komuni fin-nisa u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

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

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

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

Żieda fil-kreatinina

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

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

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

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

Fl-istudju DAPA-CKD, l-eGFR naqset maż-żmien kemm fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll fil-grupp tal-placebo. It-tnaqqis inizjali (jum 14) fl-eGFR medja kien ta' -4.0 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta'

dapagliflozin u $-0.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ fil-grupp tal-plaċebo. Wara 28 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet ta' $-7.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ fil-grupp ta' dapagliflozin u $-8.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ fil-grupp tal-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-diġabete, inibituri ta' kotrasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2, Sodium-glucose co-transporter 2),
Kodiċi ATC: A10BK01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dapagliflozin huwa inibitur qawwi ħafna (K_i : 0.55 nM), selettiv u reversibbli ta' SGLT2. L-inibizzjoni ta' SGLT2 minn dapagliflozin tnaqqas ir-riassorbiment tal-glucose mill-filtrat glomerulari fit-tubulu renali prossimali bi tnaqqis konkomitanti fir-riassorbiment tas-sodium li jwassal għal eliminazzjoni tal-glucose mill-awrina u dijureżi ożmotika. Għalhekk, dapagliflozin iżid it-twassil tas-sodium għat-tubu distali li jżid ir-rispons tubuloglomerulari u jnaqqas il-pessjoni intraglomerulari. Dan flimkien mad-dijureżi ożmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, tnaqqis fil-pessjoni tad-dem, u tagħbija ta' qabel u wara aktar baxxa, li jista' jkollu effetti ta' benefiċċju fuq l-immudellar mill-ġdid kardijaku u l-funzjoni diġastolika, u jippreserva l-funzjoni tal-kliewi. Il-benefiċċji kardijaċi u għall-kliewi ta' dapagliflozin ma jiddependux biss fuq l-effett li jbaxxi l-glucose fid-dem u mhumex limitati għal pazjenti bid-diġabete kif muri fl-istudji DAPA-HF, DELIVER u DAKA-CPD. Effetti oħrajn jinkludu żieda fl-ematokrit u tnaqqis fil-piż tal-ġisem.

Dapagliflozin itejjeb il-livelli ta' glucose kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas il-glucose riassorbit fil-plażma u b'hekk iwassal għat-tneħħija tal-glucose mal-awrina. Din l-eskrezzjoni ta' glucose (effett glukuretika) tidher wara l-ewwel doża, hija kontinwa fl-intervall ta' 24 siegħa u tinżamm għat-tul tal-kura. L-ammont ta' glucose li jitneħħa mill-kliwi b'dan il-mekkaniżmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni ta' glucose fid-demm u l-GFR. Għalhekk, f'individwi bi glucose normali fid-demm, dapagliflozin għandu propensità baxxa li jikkawża l-ipoglicemija. Dapagliflozin ma jimpeddixx il-produzzjoni normali ta' glucose endoġenu f'rispons għal ipoglicemija. Dapagliflozin jaħdem b'mod indipendenti mis-sekrezzjoni tal-insulina u l-ażzjoni tal-insulina. Titjib fl-istima tal-mudell tal-omejostasi għall-funzjoni taċ-ċelluli beta (HOMO ċelluli-beta) deher fi studji kliniċi b'dapagliflozin.

L-SGLT2 jiġi espress b'mod selettiv mill-kliwi. Dapagliflozin ma jikkawżax inibizzjoni ta' trasportaturi oħra ta' glucose importanti għat-trasport ta' glucose fit-tessuti periferali u huwa > 1 400 darba aktar selettiv għal SGLT2 milli għal SGLT1, it-trasportatur ewlieni fl-imsaren responsabbli għal-assorbiment tal-glucose.

Effetti farmakodinamiċi

Żidiet fl-ammont ta' glucose imneħħi fl-awrina deheru f'individwi b'saħħithom u f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara l-ġhotja ta' dapagliflozin. Madwar 70 g ta' glucose kienu mneħħija mal-awrina kull jum (li jikkorrispondi għal 280 kcal/jum) b'doża ta' 10 mg/jum dapagliflozin f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Evidenza ta' tneħħija sostnuta ta' glucose dehret f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 mogħtija dapagliflozin 10 mg/jum għal mhux aktar minn sentejn.

Din l-eskrezzjoni tal-glucose mal-awrina b'dapagliflozin tirizulta wkoll f'dijuresi osmotiku u żidiet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2. Żidiet 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 kinitx 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 -0.33 mg/dL).

Effikaċja klinika u sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

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

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

Kontroll glicemiku

Monoterapija

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

Tabella 2. Riżultati f’ġimgha 24 (LOCFa) ta’ studju kontrollat bi placebo b’dapagliflozin bhala monoterapija

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

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

^b L-individwi kollha randomizzati li hadu mill-anqas doża waħda tal-prodott mediċinali studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind

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

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

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

Terapija kombinata miżjuda

Fi studju mhux inferjuri ta’ 52 ġimgha, kontrollat b’mod attiv (b’perjodi ta’ estensjoni ta’ 52 ġimgha u ta’ 104 ġimghat), dapagliflozin kien evalwat bhala terapija add-on ma’ metformin imqabbel ma’ sulphonylurea (glipizide) miżjud ma’ terapija b’metformin f’individwi b’kontroll glicemiku mhux xieraq (HbA1c > 6.5% u ≤ 10%). Ir-riżultati wrew medja ta’ tnaqqis fl-HbA1c simili mil-linja bażi sa ġimgha 52, imqabbel ma’ glipizide, b’hekk juri li mhux inferjuri (Tabella 3). F’ġimgha 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f’HbA1c kienet -0.32% għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide. Fil-ġimgha 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi 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’ suġġetti 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. Riżultati f'gimgha 52 (LOCFa) fl-istudju kkontrollat b'mod attiv meta dapagliflozin jitqabbel ma' glipizide miżjud ma' metformin

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

^a LOCF: L-ahhar osservazzjoni miġjuba minn qabel

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

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

^d Mhux inferjuri għal glipizide + metformin

* valur-p < 0.0001

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

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

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

¹ Metformin $\geq 1\,500$ mg/jum;

² Sitagliptin 100 mg/kuljum

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

^b L-individwi kollha randomised li hadu mill-anqas doża waħda tal-prodott mediċinali studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind

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

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

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

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

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

¹ glimepiride 4 mg/jum;

² Metformin (formulazzjonijiet li jerhu l-mediċina mill-ewwel jew bil-mod) $\geq 1\,500$ 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-reġistrazzjoni.

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

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

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

^d LOCF: L-ahhar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) imressqa 'l quddiem

^e LRM: Analizi longitudinali ta' kejl ripetut

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

Tabella 6. Riżultati ta' studji kontrollati bil-placebo fuq 24 ġimgha (LOCFa) b'dapagliflozin f'tahlita miżjud mal-insulina (wahidha jew ma' prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glucose)

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

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glucose ²	Plaċebo + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glucose ²
(95% CI)	(-8.84, -3.63)	
Individwi b'doża medja tal-insulina kuljum li tnaqqset b'mill-anqas 10% (%)	19.7**	11.0

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

^b L-individwi kollha randomised li hađu mill-anqas doża waħda tal-prodott mediċinali studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

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

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

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

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

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

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

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

Il-kura b'dapagliflozin 10 mg f'kombinazzjoni ma' metformin (sa 2 000 mg kuljum) ipprovdiet titjib sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-komponenti individwali (Tabella 7), u wasslet għal tnaqqis ikbar fl-FPG (meta mqabbel mal-komponenti individwali) u fil-piż tal-ġisem (meta mqabbel ma' metformin).

Tabella 7. Ir-riżultati fil-ġimgha 24 (LOCFa) fi studju kkontrollat b'mod attiv ta' terapija ta' kombinazzjoni ta' dapagliflozin u ta' metformin f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement

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

^a LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ ta' pazjenti salvati) miġjuba 'l quddiem

^b L-individwi kollha magħżula b'mod każwali li hađu mill-inqas doża waħda ta' prodott mediċinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir

^c Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

* Valur p < 0.0001.

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

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

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

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

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

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

* p < 0.001, ** p < 0.01.

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

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

Glucose 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-FPG (-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 estiżi sa ġimgha 104.

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

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

Glucose ta' wara l-ikel

Kura b'dapagliflozin 10 mg miżjud ma' glimipiride wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-glucose 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) irriżultat fi tnaqqis fil-glucose wara saġhtejn mill-ikel wara 24 ġimgha li nżamm sa ġimgha 48. Terapija kkombinata ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar f' saġhtejn wara l-glukożju prandjali fit-28 ġimgha meta mqabbel ma' wiehed mill-prodotti mediċinali biss.

Piż tal-ġisem

Dapagliflozin 10 mg miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-piż tal-ġisem

wara 24 ġimgha ($p < 0.0001$, Tabelli 4 u 5). Dawn l-effetti kienu sostnuti fi studji fuq perijodu itwal. Wara 48 ġimgha, id-differenza għal dapagliflozin bħala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew minghajr metformin) meta mqabbel ma' placebo kienet -2.22 kg. Wara 102 ġimghat, id-differenza għal dapagliflozin bħala terapija miżjuda ma' metformin meta mqabbel ma' placebo, jew bħala terapija miżjuda mal-insulina meta mqabbel ma' placebo kienet ta' -2.14 u -2.88 kg, rispettivament

Bħala terapija miżjuda ma' metformin fi studju ta' nuqqas ta' inferjorità ikkontrollat b'mod attiv, dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis tal-piż tal-ġisem statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fi 52 ġimgha ($p < 0.0001$, Tabella 3) li gie sostnut wara 104 u 208 ġimghat (-5.06 kg u -4.38 kg, rispettivament). Il-kombinazzjoni ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerhi l-medicina bil-mod uriet tnaqqis konsiderevolment ikbar fil-piż meta mqabbel ma' wiehed mill-prodotti medicinali biss (Tabella 8).

Studju ta' 24 ġimgha f'182 individwi diabetiċi permezz ta' assorbimetrija b'raġġi-X b'enerġija duplika (DXA) sabiex tigi 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 imkejjel bid-DXA minflok tessut minghajr xaħam jew telf ta' fluwidi. Kura b'dapagliflozin ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut tal-adiposju vixxerali meta mqabbel ma' kura bil-placebo ma' metformin f'sottostudju b'ritratti ta' reżonanza manjetika.

Pressjoni tad-demm

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-demm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-pressjoni diastolika tad-demm kontra -0.5 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demm u -0.5 mmHg fil-pressjoni diastolika għall-grupp tal-placebo fil-ġimgha 24. Tnaqqis simili gie osservat sa 104 ġimghat.

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

F'żewġ studji ta' 12-il ġimgha kkontrollati bi placebo, total ta' 1 062 pazjent b'diabetu tip 2 u bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata b'mod adegwat (minkejja kura stabbli preeżistenti b'ACE-I jew ARB fi studju wiehed u ACE-I jew ARB flimkien ma' kura kontra l-pressjoni għolja addizzjonali waħda fi studju ieħor) ġew ikkurati b'dapagliflozin 10 mg jew bi placebo. F'ġimgha 12 għaž-żewġ studji, dapagliflozin 10 mg flimkien ma' kura antidijabetika normali ta' titjib f'HbA1c u naqqas il-pressjoni tad-demm sistolika kkoreġuta bi placebo bħala medja bi 3.1 u 4.3 mmHg, rispettivament.

Fi studju ddedikat f'pazjenti diabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², il-kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-pressjoni tad-demm sistolika meta l-pazjent ikun bilqiegħda f'ġimgha 24: -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għall-placebo ($p < 0.05$).

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

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

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

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

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

^b Il-medja tal-inqas kwadri agġustata għall-valur tal-linja bażi

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

* p < 0.001

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'gimgha 24 bhala monoterapija (bidla medja agġustata mil-linja bażi: -2.04% u 0.19% għal dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament) u bhala terapija miżjud ma' metformin (bidla medja agġustata mil-linja bażi: -1.32% u -0.53% għal dapagliflozin u placebo rispettivament).

Eżiti kardjovaskulari u renali

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

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

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

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

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

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

Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri

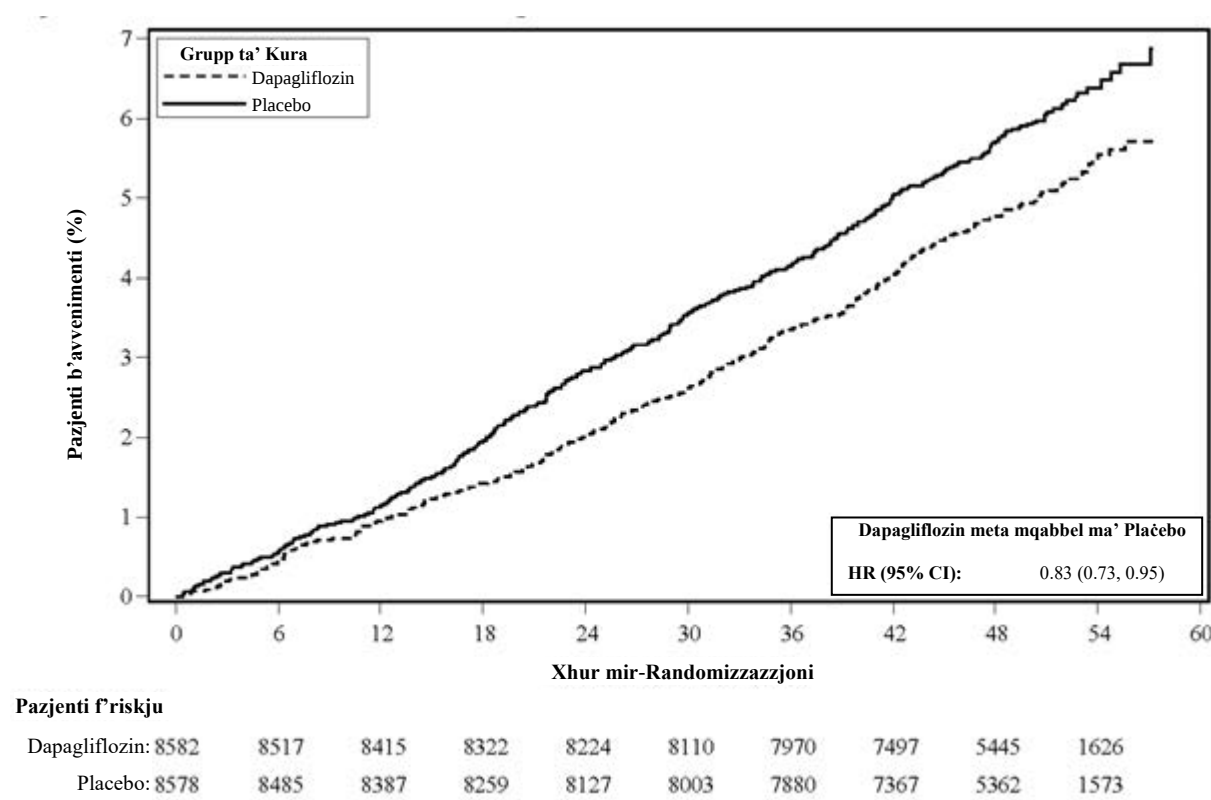
Dapagliflozin 10 mg wera nuqqas ta' inferjorità kontra placebo għall-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (p minn naħa waħda < 0.001).

Insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari

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

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

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

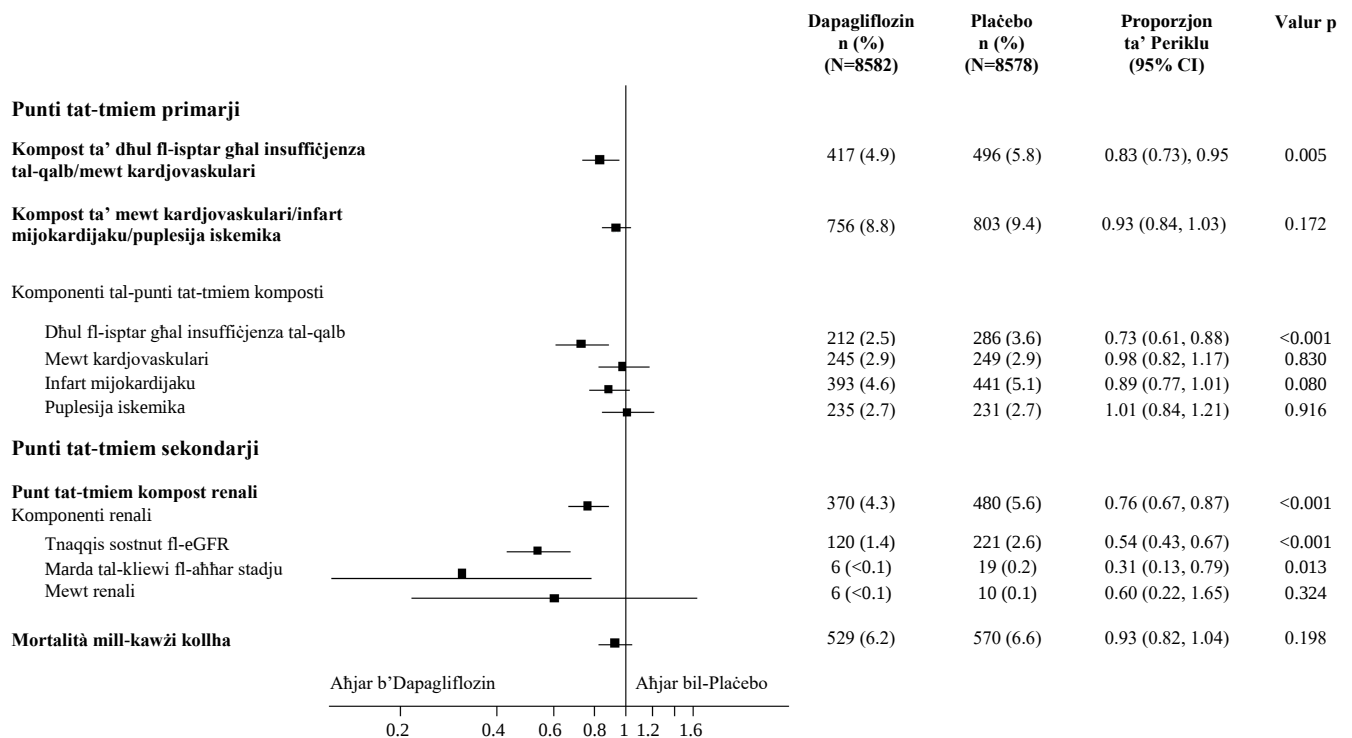


Pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu. .

HR = Proporzjon ta' periklu CI = Intervall ta' kunfidenza.

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

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



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

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

CI = intervall ta' kunfidenza.

Nefropatija

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

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

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

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

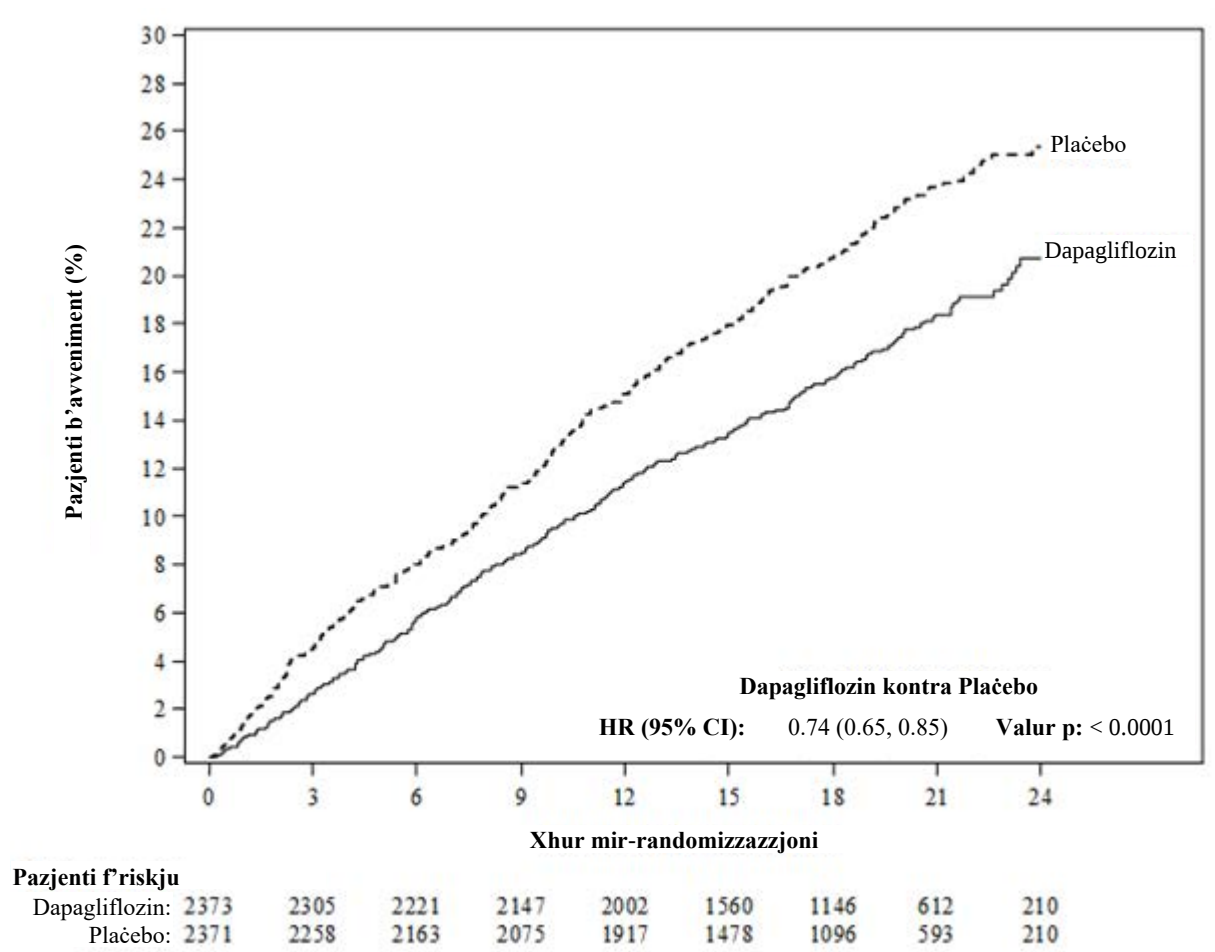
Fil-linja bażi, 67.5% tal-pazjenti ġew ikklassifikati bħala NYHA klassi II, 31.6% klassi III u 0.9% klassi IV, il-LVEF medjana kienet ta' 32%, 56% tal-insuffiċjenzi tal-qalb kienu iskemiċi, 36% kienu mhux iskemiċi u 8% kienu ta' etjoloġija mhux magħrufa. F'kull grupp ta' kura, 42% tal-pazjenti kellhom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

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

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

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

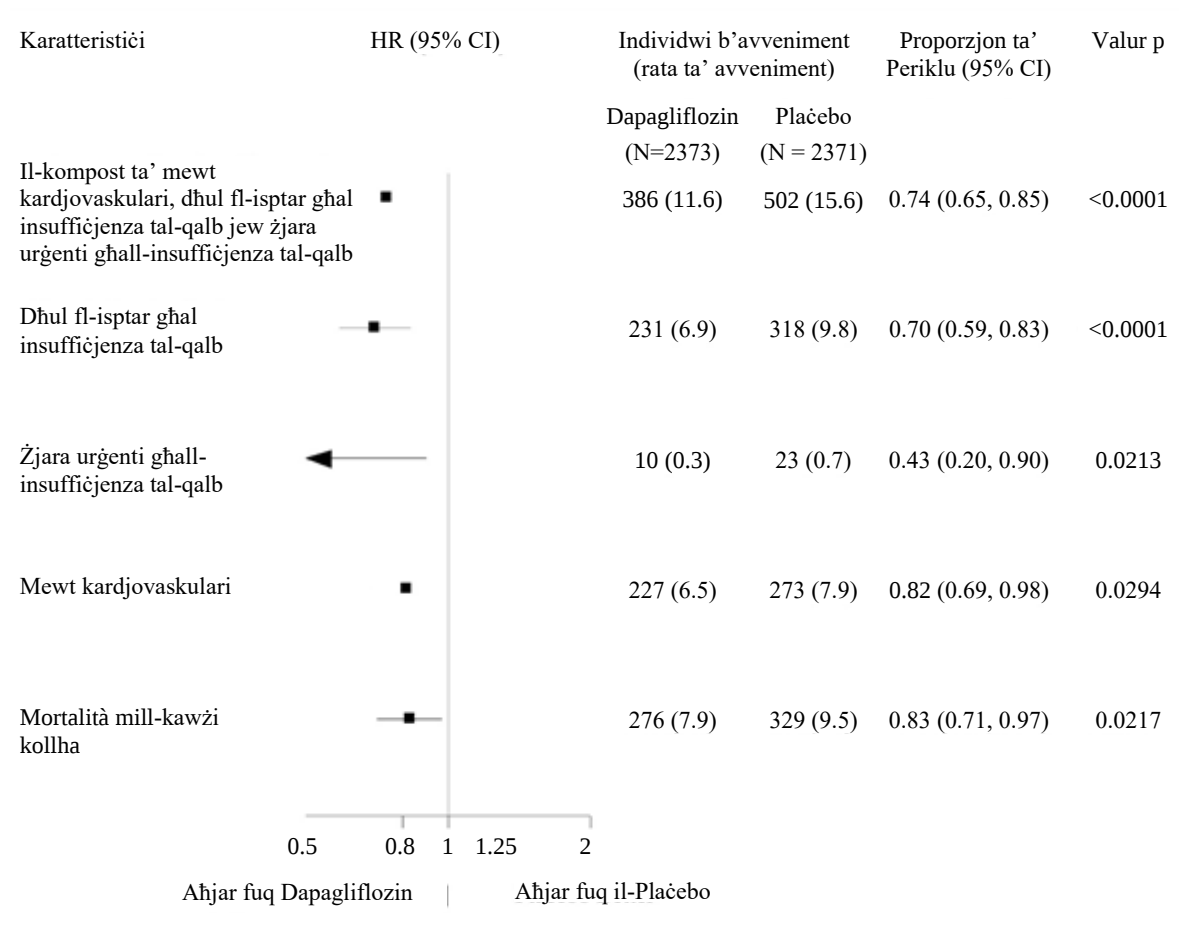
Figura 3: Żmien għall-ewwel okkorrenza tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb



Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb ġiet definita bħala valutazzjoni urġenti u mhux ippjanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet teħtieġ kura għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-aġġar (minbarra sempliċiment żieda fid-dijuretiċi orali).
Pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Il-benefiċċju tal-kura ta' dapagliflozin fuq sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb ġie vvalutat mill-Punteġġ tas-Sintomi Totali tal-Kwestjonarju ta' Kardjomijopatiya tal-Belt Kansas (KCCQ-TSS), li jikkwalifika l-frekwenza u s-severità tas-sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb, inkluż għeja, edema periferali, dispnea u ortopnea. Il-punteġġ ivarja minn 0 sa 100, b'punteġġi oġhla li jirrappreżentaw status tas-saħħa aħjar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^f Il-valuri p huma nominali.

Nefropatija

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

L-istudju DELIVER: Insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni ta' hruġ 'il barra ventrikolari tax-xellug $\geq 40\%$
L-Evalwazzjoni ta' Dapagliflozin biex Ittejjeb il-Hajjiet tal-Pazjenti b'Insuffiċjenza tal-Qalb bi Frazzjoni ta' Hruġ 'il Barra Preservata (DELIVER) kien studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti li għandhom ≥ 40 sena b'insuffiċjenza tal-qalb (NYHA klassi II-IV) b'LVEF > 40 u b'evidenza ta' mard tal-qalb strutturali, biex jiddetermina l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo fuq l-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar.

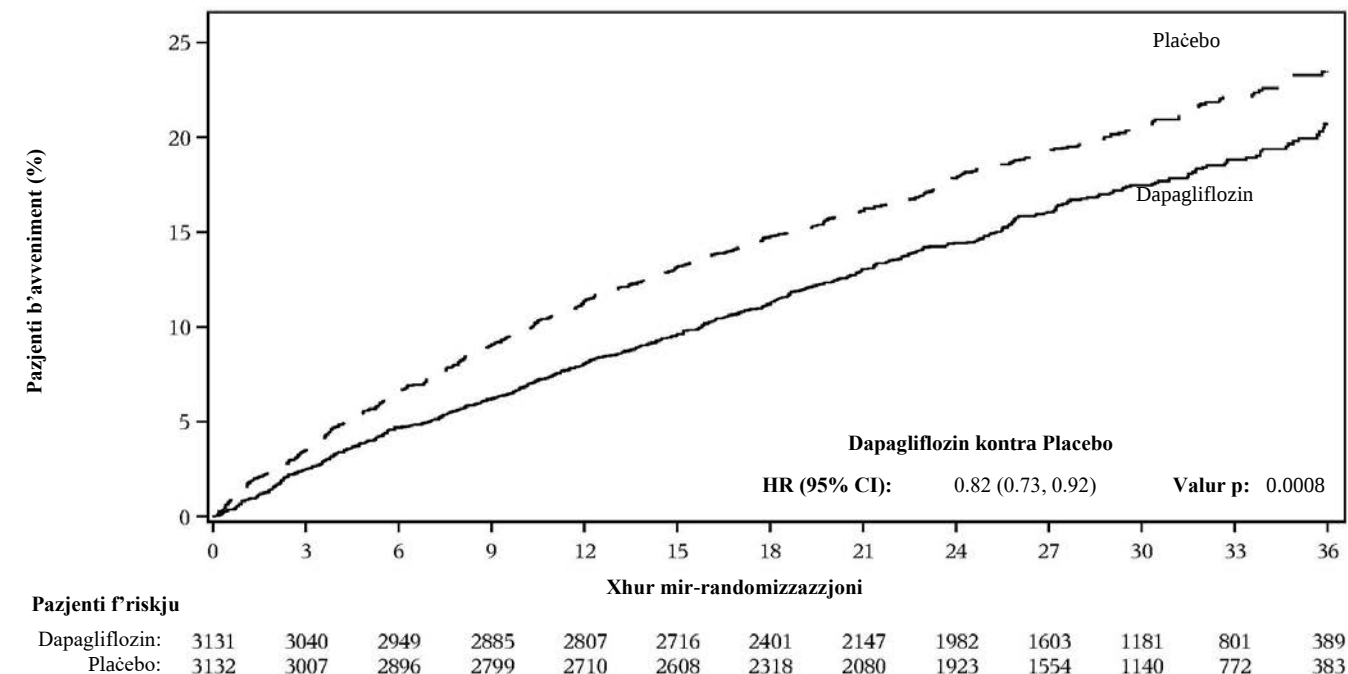
Mis-6 263 pazjent, 3 131 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 3 132 għall-placebo u ġew segwiti għal medjan ta' 28 xahar. L-istudju kien jinkludi 654 (10 %) pazjent b'insuffiċjenza tal-qalb subakuta (definita bħala randomizzati waqt dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew fi żmien 30 jum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

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

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

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

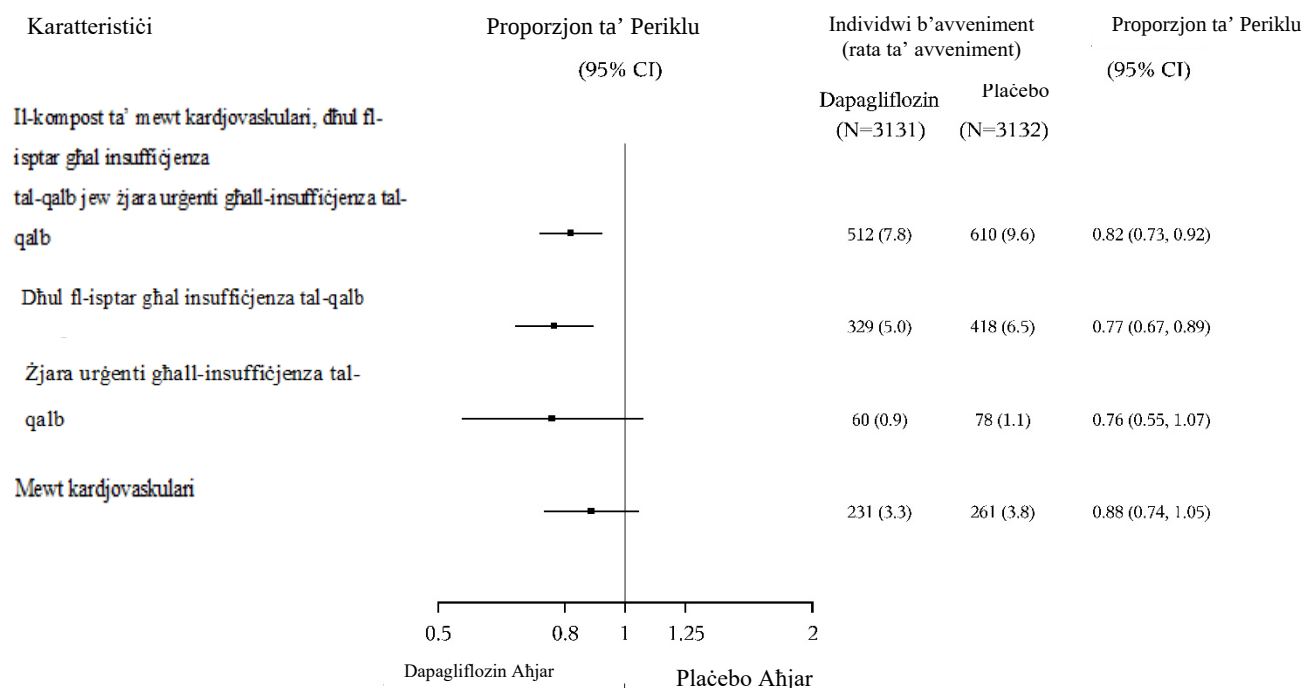
Figura 5: Żmien għall-ewwel okkorrenza tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għal insuffiċjenza tal-qalb



Żjara urġenti għal insuffiċjenza tal-qalb ġiet definita bħala valutazzjoni urġenti u mhux ippjanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet teħtieġ trattament għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar (minbarra sempliciment żieda fid-dijuretiċi orali). Il-pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.

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

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



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

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

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

Dapagliflozin kien superjuri għall-placebo fit-tnaqqis tan-numru totali ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (definiti bħala l-ewwel dhul fl-isptar u rikorrenti għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjarat urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb) u mewt kardjovaskulari; kien hemm 815-il avveniment fil-grupp ta' dapagliflozin kontra 1 057 avveniment fil-grupp tal-placebo (Proporzjon ta' Rata 0.77 [95% CI 0.67, 0.89]; $p = 0.0003$).

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

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

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

F'analizijiet tal-persuni b'rispons, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw deterjorament moderat (≥ 5 punti) jew kbir (≥ 14 -il punt) fuq il-KCCQ-TSS mil-linja bażi fi 8 xhur kien aktar baxx fil-grupp ta' trattament b'dapagliflozin; 24.1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu dapagliflozin kontra 29.1 % li kienu qed jirċievu placebo esperjenzaw deterjorament moderat (Proporzjon ta' Probabbiltà 0.78 [95% CI 0.64, 0.95]) u 13.5 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu dapagliflozin kontra 18.4 % fuq placebo esperjenzaw deterjorament kbir (Proporzjon ta' Probabbiltà 0.70 [95% CI 0.55, 0.88]). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib żgħir sa moderat (≥ 13 -il punt) jew titjib kbir (≥ 17 -il punt) ma kienx differenti bejn il-gruppi ta' trattament.

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

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

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

Mard kroniku tal-kliewi

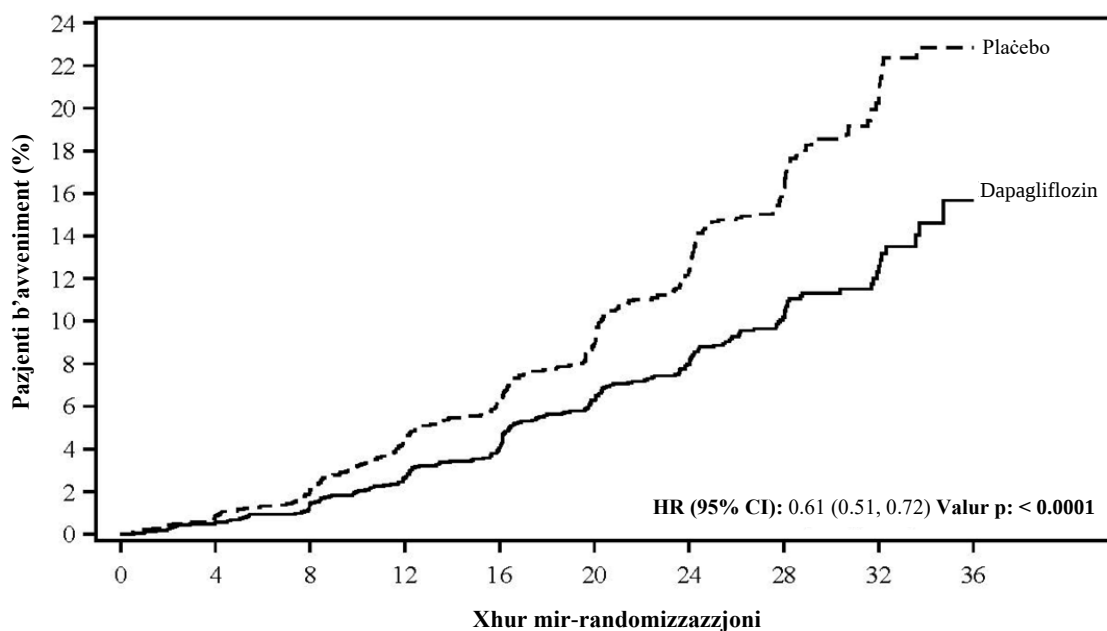
L-Istudju biex jiġi Evalwat l-Effett ta' Dapagliflozin fuq l-Eżiti tal-Kliewi u l-Mortalità Kardjovaskulari f'Pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliewi (DAPA-CKD) kien studju internazzjonali, multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi (CKD) b'eGFR ≥ 25 sa ≤ 75 mL/min/1.73 m² u albuminurja (UACR ≥ 200 u $\leq 5\,000$ mg/g) biex jiġi ddeterminat l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-placebo, meta jizzied ma' terapija ta' standard ta' kura ta' sfond, fuq l-inċidenza tal-punt tat-tmiem kompost ta' tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESKD) (definita bħala eGFR < 15 mL/min/1.73 m² sostnuta, trattament b'dijalizi kronika jew li jirċievu trapjant tal-kliewi), mewt kardjovaskulari jew renali.

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

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

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

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



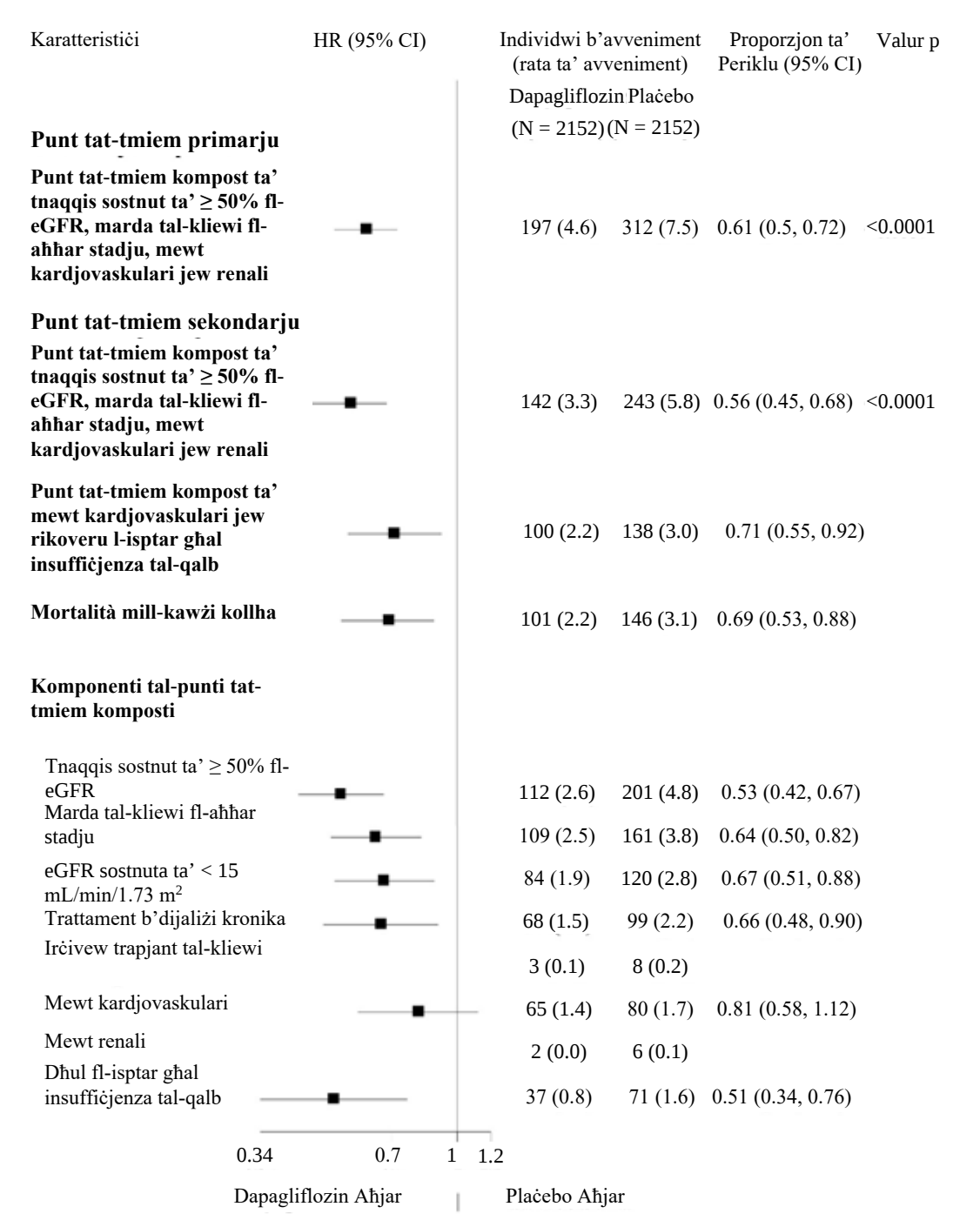
Pazjenti f'riskju

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

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

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

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



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

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

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

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin kien konsistenti f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete. Dapagliflozin naqqas il-punt tat-tmiem kompost primarju ta' tnaqqis sostnut ta' $\geq 50\%$ fl-eGFR, li lahaq marda tal-kliewi tal-aħħar stadju, mewt kardjovaskulari jew renali b'HR ta' 0.64 (95% CI 0.52, 0.79) f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u 0.50 (95% CI 0.35, 0.72) f'pazjenti mingħajr dijabete.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

Insuffiċjenza tal-qalb u mard kroniku tal-kliwi

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'dapagliflozin f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika u fit-trattament ta' mard kroniku tal-kliwi (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-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max}) is-soltu nkisbu fi żmien sagħtejn wara l-ġħotja fl-istat sajjem. Valuri tas- C_{max} u l-AUC_τ ta' dapagliflozin fl-istat fiss medju ġeometriku wara dożi ta' 10 mg darba kuljum ta' dapagliflozin kienu 158 ng/mL u 628 ng h/mL, rispettivament. Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-ġħotja ta' doża ta' 10 mg hija 78%. L-ġħotja ma' ikla b'hafna xaham naqqas is- C_{max} ta' dapagliflozin b'mhux aktar minn 50% u tawwal it-T_{max} b'madwar siegħa, iżda ma bidilx l-AUC meta mqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Għalhekk, din il-medicina tista' tingħata mal-ikel jew waħedha.

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 metabolit mhux attiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew il-metaboliti l-oħra ma jikkontribwixxux għall-effetti biex jitbaxxa l-glucose. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide tiġi medjata permezz ta' UGT1A9, enzima li tinsab fil-fwied u l-kliwi, u metabolizmu medjat mil-metabolizmu CYP kien mezz ta' tneħħija minura fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life ($t_{1/2}$) terminali fil-plażma ta' dapagliflozin kienet 12.9 sigħat wara doża waħda ta' dapagliflozin 10 mg f'individwi b'saħħithom. Il-clearance medja totali sistemika ta' dapagliflozin mogħti minn ġol-vina kienet 207 mL/min. Dapagliflozin u l-metaboliti relatati jiġu eliminati fil-parti l-kbira permezz ta' eskrezzjoni mal-awrina b'anqas minn 2% bħala dapagliflozin mhux mibdul. Wara l-

għotja ta' doża ta' 50 mg [14C]-dapagliflozin, 96% kien rekuperat, 75% fl-awrina u 21% fl-ippurgar. Fl-ippurgar, madwar 15% tad-doża tnehhiet bhala l-mediċina originali.

Linearità

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

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) kellhom 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-glucose mill-awrina kien jiddependi hafna fuq il-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glucose/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-emodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf. L-effett ta' funzjoni tal-kliewi mnaqqsa fuq l-esponiment sistemiku ġie evalwat f'mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. B'mod konsistenti mar-rizultati preċedenti, l-AUC imbassra tal-mudell kienet oghla f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, u ma kinitx statistikament differenti f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete.

Indeboliment epatiku

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

Anzjani (≥ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Sess

L-AUCss ta' dapagliflozin fin-nisa kien stmat li jkun madwar 22% oghla milli fl-irġiel.

Razza

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

Piż tal-ġisem

L-esponiment għal dapagliflozin instab li jonqos b'żieda 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 kinux meqjusa klinikament rilevanti.

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

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

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)
Lactose monohydrate
Crospovidone (E1202)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium laurilsulfate
Silica, colloidal anhydrous
Mannitol

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 6000 (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fliexken: Sentejn
Folji: 4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji tal-OPA/Aluminium/PVC-Aluminium f'pakketti ta' 14, 28, 30 jew 98 pillola miksija b'rita, folji b'kalendarju f'pakketti ta' 28 jew 98 pillola miksija b'rita u folji mtaqbbba b'doża individwali f'pakketti ta' 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 jew 98 x 1 pillola miksija b'rita.

Fliexken tal-Polyethylene ta' Densità Għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-tfal f'pakketti ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

Dapagliflozin Viartis 5 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/23/1721/001
EU/1/23/1721/002
EU/1/23/1721/003
EU/1/23/1721/004

EU/1/23/1721/005
EU/1/23/1721/006
EU/1/23/1721/007
EU/1/23/1721/008
EU/1/23/1721/009
EU/1/23/1721/010
EU/1/23/1721/011
EU/1/23/1721/012

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/23/1721/013
EU/1/23/1721/014
EU/1/23/1721/015
EU/1/23/1721/016
EU/1/23/1721/017
EU/1/23/1721/018
EU/1/23/1721/019
EU/1/23/1721/020
EU/1/23/1721/021
EU/1/23/1721/022
EU/1/23/1721/023
EU/1/23/1721/024

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Marzu 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft.
Mylan Utca 1
Komárom, 2900, L-Ungerija

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Germany

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJI TA' 5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg dapagliflozin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 14-il pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 28 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 30 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 98 pillola miksija b'rita

Pakkett b'kalendarju: 28 pillola miksija b'rita

Pakkett b'kalendarju: 98 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 14 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 28 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 30 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 98 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

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. PREKAWZZJONIJIET 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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/23/1721/001
EU/1/23/1721/002
EU/1/23/1721/003
EU/1/23/1721/004
EU/1/23/1721/005
EU/1/23/1721/006
EU/1/23/1721/007
EU/1/23/1721/008
EU/1/23/1721/009
EU/1/23/1721/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dapagliflozin Viartis 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJI MHUX IMTAQQBIN 5 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJI B'KALENDARJU MHUX IMTAQQBIN 5 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatriis 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN 5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg dapagliflozin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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. PREKAWZZJONIJIET 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/23/1721/011
EU/1/23/1721/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dapagliflozin Viartis 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Fuq il-pakkett ta' barra biss:

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU -DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Fuq il-pakkett ta' barra biss:

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJI TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg dapagliflozin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 14-il pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 28 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 30 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji: 98 pillola miksija b'rita

Pakkett b'kalendarju: 28 pillola miksija b'rita

Pakkett b'kalendarju: 98 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 14 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 28 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 30 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji b'doża individwali: 98 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

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. PREKAWZZJONIJIET 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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/23/1721/013
EU/1/23/1721/014
EU/1/23/1721/015
EU/1/23/1721/016
EU/1/23/1721/017
EU/1/23/1721/018
EU/1/23/1721/019
EU/1/23/1721/020
EU/1/23/1721/021
EU/1/23/1721/022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dapagliflozin Viartis 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJI MHUX IMTAQQBIN 10 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJI B'KALENDARJU MHUX IMTAQQBIN 10 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 10 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg dapagliflozin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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. PREKAWZZJONIJIET 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/23/1721/023
EU/1/23/1721/024

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dapagliflozin Viartis 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Fuq il-pakkett ta' barra biss:

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU -DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Fuq il-pakkett ta' barra biss:

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksija b'rita dapagliflozin

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Dapagliflozin Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Dapagliflozin Viatris

Dapagliflozin Viatris fih is-sustanza attiva li tissejjah dapagliflozin. Tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejju "inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2)". Dawn jaħdmu billi jimblokkaw il-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Billi jimblokkaw din il-proteina, iz-zokkor fid-dem (glucose), il-melħ (sodium) u l-ilma jitnehhew mill-gisem tiegħek permezz tal-awrina.

Għalxiex jintuża Dapagliflozin Viatris

Dapagliflozin Viatris jintuża biex jikkura:

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

X'inhi dijabete tat-tip 2 u kif jista' jghin Dapagliflozin Viatris?

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

X'inhi insuffiċjenza tal-qalb u kif jghin Dapagliflozin Viatris?

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

X'inhi marda kronika tal-kliwi u kif jghin Dapagliflozin Viatris?

- Meta jkollok marda kronika tal-kliwi, il-kliwi tiegħek jistgħu jitlew l-funzjoni tagħhom bil-mod. Dan ifisser li ma jkunx jistgħu jnaddfu u jiffiltraw id-demm tiegħek kif suppost. It-telf tal-funzjoni tal-kliwi jista' jwassal għal problemi mediċi serji u htieġa ta' rikoveru l-isptar.
- Dapagliflozin Viatris jghin biex jipproteġi lill-kliwi tiegħek milli jitlew l-funzjoni tagħhom. Dan jista' jghin lil xi pazjenti jgħixu għal żmien itwal.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dapagliflozin Viatris

Tihux Dapagliflozin Viatris

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih:

Ketoacidozi dijabetika

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

Jekk tissuspetta li għandek ketoacidożi dijabetika, aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb spjar minnufih u tihux din il-medicina.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew:

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

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Dapagliflozin Viatris:

- Jekk għandek “dijabete tat-tip 1” – it-tip li normalment tibda meta tkun żgħir, u ġismek ma jipproduċix insulina. Dapagliflozin Viatris m'għandux jintuża biex jitratta din il-kundizzjoni.
- Jekk għandek id-dijabete u għandek problema fil-kliewi – it-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tiehu medicina addizzjonali jew differenti biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- Jekk għandek problema fil-fwied – it-tabib tiegħek jista' jibdix fuq doża aktar baxxa.
- Jekk qed tiehu 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 “Medicini oħra u Dapagliflozin Viatris”.
- Jekk għandek livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tiegħek li jista' jagħmlek deidratat (titlef wisq fluwidu mill-ġisem). Is-sinjali li jista' jkun hemm ta' deidratazzjoni qed jiġu elenkati f'sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu din il-medicina jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali.
- Jekk għandek jew tiżviluppa dardir (tħossok imqalla), rimettar jew deni jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob. Dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jikkawżaw deidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex twaqqaf Dapagliflozin Viatris sakemm tirkupra biex tevita d-deidratazzjoni.
- Jekk ta' spiss jaqbdok infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina.

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

Id-dijabete u l-kura tas-saqajn

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

Glucose fl-awrina

Minħabba l-mod ta' kif jaħdem Dapagliflozin Viatris, l-awrina tiegħek ser tirriżulta pozittiva għaz-zokkor waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

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

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

Mediċini ohra u Dapagliflozin Viatris

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qiegħed tieħu mediċina li tintuża biex tneħhi l-ilma minn ġismek (dijuretika).
- jekk qiegħed tieħu mediċini ohra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek bħall-insulina jew mediċina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħtik doża aktar baxxa ta' dawn il-mediċini biex jevita li jaqawlek il-livelli taz-zokkor aktar milli suppost (ipoglicemija).
- jekk qed tieħu l-lithium għax Dapagliflozin Viatris jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demm tiegħek.

Tqala u treddigh

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 Dapagliflozin Viatris jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk din il-mediċina toħroġx mal-ħalib tal-mara.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dapagliflozin Viatris m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

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

M'għandekx issuq jew tuża kwalunkwe għodda jew magni, jekk thossok sturdut waqt li tkun qed tieħu Dapagliflozin Viatris.

Dapagliflozin Viatris fih lactose

Dapagliflozin Viatris fih lactose (zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Dapagliflozin Viatris fih sodium.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Dapagliflozin Viatris

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja 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 tghodd għalik.

Kif tiehu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola shiĥa ma' nofs tazza ilma. Il-pillola ma tistax tinqasam f'dozi ndaq.
- Tista' tiehu l-pillola tiegħek mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Tista' tiehu l-pillola fi kwalunkwe ħin tal-għurnata. Madankollu, ipprova ħudha fl-istess ħin tal-għurnata. Dan jgħinek biex tiftakar teħodha.

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

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

Jekk tiehu Dapagliflozin Viatris aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli Dapagliflozin Viatris milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur fi isptar minnufih.

Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Dapagliflozin Viatris

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

Jekk tieqaf tiehu Dapagliflozin Viatris

Tiqafx tiehu Dapagliflozin Viatris mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk għandek id-dijabete, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' joghla mingħajr din il-mediċina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- **anġjoedema**, tidher f'każijiet rari ħafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000). Dawn huma s-sinjali ta' anġjoedema:
 - nefha tal-wiċċ, ilsien jew grizmejn
 - diffikultajiet biex tibra'
 - horriqija u problemi bit-tehid tan-nifs

- **ketoacidozi dijabetika** - din hija rari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 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-demem tiegħek
 - thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
 - uġiġh fl-istonku
 - għatx eċċessiv
 - nifs mghaġġel u fil-fond
 - konfużjoni
 - nġhas mhux tas-soltu jew ghejja
 - riha helwa ta' mnifsejk, toġhma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek
 - telf fil-piż f'qasir żmien

Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell taz-zokkor fid-demem. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek b'Dapagliflozin Viatris b'mod temporanju jew permanenti.

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

Tkomplix tiehu Dapagliflozin Viatris u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju bħal:

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

Għalkemm mhux komuni, jekk tara d-demem fl-awrina tiegħek, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

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

- **livelli ta' zokkor fid-demem jitbaxxew** (ipoglicemija) li jidhru b'mod komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni) f'pazjenti bid-dijabete li jkun qad jiehdu din il-medicina ma' sulphonylurea jew insulina. Dawn huma s-sinjali ta' zokkor baxx fid-demem:
 - titriegħed, tgħereq, thossok anzjuż ħafna, qalbek thabbat imghaġġel
 - thossok bil-ġuħ, uġiġh ta' ras, bidla fil-vista
 - bidla fil-burdata jew thossok konfuż.

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

Effetti sekondarji ohra meta tkun qed tiehu Dapagliflozin Viatris:

Komuni

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riha mhux normali)
- uġiġh fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew thoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar ta'spiss
- tibdil fl-ammont ta' kolesterol jew xahmijiet fid-demem tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- zidiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demem fid-demem tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina mill-kliwi (kif muri fit-testijiet) fil-bidu tal-kura

- sturdament
- raxx

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

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

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 000 persuna)

- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulointerstizjali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Dapagliflozin Viatris

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-flixkun, il-folja jew il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dapagliflozin Viatris

- Is-sustanza attiva hi dapagliflozin.
Kull pillola Dapagliflozin Viatris 5 mg miksija b'rita fiha 5 mg ta' dapagliflozin.
Kull pillola Dapagliflozin Viatris 10 mg miksija b'rita fiha 10 mg ta' dapagliflozin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460i), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Dapagliflozin Viatris fih lactose"), crospovidone (E1202), magnesium stearate (E470b), sodium laurilsulfate (ara sezzjoni 2 "Dapagliflozin Viatris fih sodium"), colloidal anhydrous silica, mannitol.
Kisja tar-rita: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 6000 (E1521), talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Dapagliflozin Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 7.24 mm, b'"5" imnaqqax fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, forma ta' djamant, konvessi miż-żewġ naħat, b'qisien ta' madwar 11 x 8 mm, b'"10" imnaqqax fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dapagliflozin Viatris 5 mg pilloli huma disponibbli:

F'folji tal-aluminium b'daqsijiet tal-pakkett ta' 14, 28, 30 jew 98 pillola miksija b'rita.

F'folji b'kalendarju f'daqsijiet ta' pakkett ta' 28 jew 98 pillola miksija b'rita

F'folji mtaqqbin b'doża individwali f'daqsijiet ta' pakkett ta' 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 jew 98 x 1 pillola miksija b'rita

Fi fliexken b'daqsijiet tal-pakkett ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

Dapagliflozin Viatris 10 mg pilloli huma disponibbli:

F'folji tal-aluminium b'daqsijiet tal-pakkett ta' 14, 28, 30 jew 98 pillola miksija b'rita.

F'folji b'kalendarju f'daqsijiet ta' pakkett ta' 28 jew 98 pillola miksija b'rita

F'folji mtaqqbin b'doża individwali f'daqsijiet ta' pakkett ta' 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 jew 98 x 1 pillola miksija b'rita

Fi fliexken b'daqsijiet tal-pakkett ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft.
Mylan Utca 1
Komárom, 2900, L-Ungerija

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Germany

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

België/Belgique/Belgien
Viatri
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva
Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 2286 3100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0) 20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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