ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola ta' 5 mg fiha 25 mg ta' lactose.

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola ta' 10 mg fiha 50 mg ta' lactose.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dijabete mellitus tat-tip 2

Edistride huwa indikat f'adulti u tfal li għandhom 10 snin u aktar għall-kura ta' dijabete mellitus tat-tip 2 mhux ikkontrollata biżżejjed bħala żieda mad-dieta u mal-eżerċizzju
- bħala monoterapija meta metformin huwa meqjus mhux xieraq minħabba nuqqas ta' tolleranza.
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete tat-tip 2.

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Mard kroniku tal-kliewi

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

4.2 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'ipogliċemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

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

Mard kroniku tal-kliewi
Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum.

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

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment renali
Mhux meħtieġ tibdil fid-doża abbażi tal-funzjoni tal-kliewi.

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

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

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

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)
Mhux rakkomandat tibdil fid-doża ibbażat fuq l-età.

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Edistride jista' jittieħed mill-ħalq darba kuljum fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelaw sħaħ.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Indeboliment renali

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

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

Fi studju wieħed f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'indeboliment renali moderat (GFR < 60 mL/min), proporzjon ogħla ta' pazjenti kkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' żieda tal-krejatinina, 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

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

Għandha ssir kawtela f'pazjenti li l-waqa' tal-pressjoni tad-demm 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-demm, 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).

Ketoaċidożi dijabetika

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

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

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

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

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

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

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

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

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

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

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

Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina

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

Anzjani (≥ 65 sena)

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

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

Insuffiċjenza kardijaka

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

Kardjomijopatija infiltrattiva

Il-pazjenti b'kardjomijopatija infiltrattiva ma ġewx studajti.

Mard kroniku tal-kliewi

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

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 ematoloġiku sottostanti.

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riġlejn

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

Estimi tal-awrina fil-laboratorju

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

Lactose

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la inibixxa cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u l-anqas ikkawża l-induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għalhekk, dapagliflozin mhux mistenni li jibdel il-clearance metabolika ta' prodotti mediċinali oħra li jingħataw fl-istess ħin 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, pioglitiazone, sitagliptin, glimepride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, jew simvastatin.

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

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

Effett ta' dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

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

Fi studji ta' interazzjoni li saru f'individwi b'saħħithom, l-aktar permezz ta' mudell b'doża waħda, dapagliflozin ma bidilx il-farmakokinetika ta' metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (sottostrat ta' P-gp) jew warfarin (S-warfarin, sottostrat ta' CYP2C9), jew l-effetti kontra l-koagulazzjoni ta' warfarina hekk kif imkejjel mill-INR. 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 mhumiex meqjusa klinikament rilevanti.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

M’hemmx dejta mill-użu ta’ dapagliflozin f’nisa waqt it-tqala. Studji fil-firien urew tossiċità fil-kilwa waqt li tkun qed tiżviluppa fil-perijodu li jikkorispondi 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.

Treddigħ

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

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-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

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

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

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

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni fl-istudji kliniċi kienu infezzjonijiet ġenitali.

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

3,126 pazjent ġew ittrattati b'dapagliflozin 10 mg u 3,127 pazjent bil-plaċebo għal żmien ta' esponiment medju ta' 27 xahar. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete, u pazjenti b'eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m^2.

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

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistema tal-organi	**Komuni ħafna**	**Komuni***	**Mhux Komuni****	**Rari**	**Rari ħafna**	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati[*,a,b] Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina[*,a,c]	Infezzjoni fungali**		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)[a,h]	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipogliċemija (meta jintuża ma' SU jew insulina)[a]		Jonqos il-volum[a,d] Għatx[**]	ketoaċidożi dijabetika (meta jintuża f'dijabete mellitus tat-tip 2)[a,h,j]		
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament				
Disturbi gastro-intestinali			Stitikezza[**] Ħalq xott[**]			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx[i]			Anġjoedema	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-		Uġigħ fid-dahar[*]				

connective tissue						
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Poliurja[*,e]	Nokturja[**]			Nefrite tubulointerstizjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Prurite vulvovaġinali [**] Prurite ġenitali[**]			
Investigazzjonijiet		Żieda fl-ematokrit[f] Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi waqt il-kura inizjali[a] Dislipidemja[g]	Żieda tal-kreatinina fid-demm waqt il-kura inizjali[**,a] Żieda tal-urea fid-demm[**] Tnaqqis fil-piż[**] [**]			

[a]Ara is-sottosezzjoni korrispondenti hawn taħt għal aktar informazzjoni.
[b]Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet relatati jinkludu, eż. iżda mhumiex limitati, għat-termini preferiti definiti minn qabel, infezzjoni mikotika vulvovaġinali, infezzjoni fil-vaġina, balanite, infezzjoni ġenitali tal-fungu, kandidijasi vulvovaġinali, vulvovaġinite, balanite kandida, kandidijasi ġenitali, infezzjoni ġenitali, infezzjoni ġenital fl-irġiel, infezzjoni tal-pene, vulvite, vaginite batterika, axxess fil-vulva.
[c] Infezzjoni tal-passaġġ urinarju tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin, elenkati f'ordni skont il-frekwenza rrapportata: infezzjoni fil-passaġġ urinarju, ċistite, infezzjoni tal-passaġġ urinarju b'Escherichia, infezzjoni tal-passaġġ ġenitourinarju, pajelonefrite, trigonite, uretrite, infezzjoni tal-kliewi u prostatite.
[d]Tnaqqis fil-volum jinkludi it-termini definiti minn qabel:eż deidratazzjoni, ipovolumja, pressjoni baxxa.
[e] Poliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, żieda fil-produzzjoni tal-awrina.
[f] Il-bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.30% għal 10 mg dapagliflozin kontra -0.33% għal plaċebo. Valuri tal-ematokrit >55% ġew irrapportati f'1.3% tal-individwi kkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' 0.4% tal-individwi fuq plaċebo
[g] Il-bidla medja perċentwali mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' plaċebo, rispettivament, kienet: kolesterol totali 2.5% kontra 0.0%; kolesterol HDL 6.0% kontra 2.7%; kolesterol LDL 2.9% kontra -1.0%; trigliċeridi -2.7% kontra -0.7%.
[h] Ara sezzjoni 4.4
[i]Permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ġiet identifikata reazzjoni avversa. Raxx jinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin, elenkati skont il-frekwenza fi studji kliniċi: raxx, raxx ġeneralizzat, raxx pruritiku, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx pustulari, raxx vexxikulari, u raxx eritematuż. Fi studji kliniċi attivi u kkontrollati bi plaċebo (dapagliflozin, N=5936, Kull kontroll, N=3403), il-frekwenza tar-raxx kienet simili għal dapagliflozin (1.4%) u kull kontroll (1.4%), rispettivament.
[j]Irrappurtata fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (DECLARE). Il-frekwenza hija bbażata fuq rata annwali.
[*]Irrapportati f'≥ 2% tal-individwi u ≥ 1% aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' plaċebo.
[**]Irrapportati mill-investigaturi bħala possibbilment relatati, probabbilment relatati jew relatati mal-kura tal-istudju u rrapportati f'≥ 0.2 % tal-individwi u ≥ 0.1% iktar u mill-inqas 3 individwi iktar ittrattati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' plaċebo.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin

Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati
Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati kienu rrappurtati f'5.5% u 0.6% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament. Fil-parti l-kbira, l-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati, u l-individwi kellhom rispons għal kors tal-bidu b'kura standard u rarament wasslu għat-twaqqif mil-kura b'dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u plaċebo, rispettivament), u individwi li kellhom dawn l-infezzjonijiet fil-passat kellhom aktar probabilità li 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 wieħed mill-gruppi ta' dapagliflozin u plaċebo.

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

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

Ġew irrapportati każijiet ta' fimożi/fimożi akkwiżita b'mod simultanju ma' infezzjonijiet ġenitali u f'xi każijiet, kienet meħtieġa ċirkonċiżjoni.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)
Ġew irrappurtati każijiet ta' kankrena ta' Fournier wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2, inkluż dapagliflozin (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Għal studji ta' dapagliflozin f'monoterapija, bħala sustanza miżjuda ma' metformin jew bħala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin), il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipogliċemija kienet simili (< 5%) bejn il-gruppi ta' kura, inkluż il-plaċebo sa 102 ġimgħat ta' kura. Fost l-istudji kollha, episodji maġġuri ta' ipogliċemija 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 ogħla ta' ipogliċemija (ara sezzjoni 4.5).

Fi studju fejn ġie miżjud glimepiride, fil-ġimgħat 24 u 48, episodji minuri ta' ipogliċemija 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 irrapportati episodji ta' ipogliċemija 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 irrapportati episodji minuri ta' ipogliċemija, rispettivament, f'40.3% u 53.1% tas-suġġetti li rċievew dapagliflozin 10 mg flimkien mal-insulina u f'34.0% u f'41.6% tas-suġġetti li rċievew flimkien mal-insulina.

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

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

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

Fl-istudju DAKA-CPD, ġew irrappurtati avvenimenti ewlenin ta' ipogliċemija 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-demm u użu ta' inibituri tal-enzima li tikkonverti l-anġjotensina (ACE-I)/imblokkaturi ta' riċettur tat-tip 1 tal-anġjotensina I(ARB). F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 fil-linja bażi, kien hemm 19-il avveniment ta' avvenimenti avversi serji li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum fil-grupp ta' dapagliflozin u 13-il avveniment fil-grupp ta' plaċebo.

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

Fl-istudju DAKA-CPD, l-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.

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

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

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

Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, l-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina kollha rrappurtati 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' plaċebo, 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-plaċebo. Kien hemm 5 (0.2%) pazjenti b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minħabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina f'kull wieħed mill-gruppi ta' dapagliflozin u plaċebo. Fl-istudju DELIVER, in-numru ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu 41 (1.3) fil-grupp ta' dapagliflozin u 37 (1.2 %) fil-grupp tal-plaċebo. Kien hemm 13-il-pazjent (0.4%) b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minħabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina fil-grupp ta' dapagliflozin u 9 fil-grupp tal-plaċebo (0.3 %).

Fl-istudju DAKA-CPD, l-għadd ta' pazjaenti b'avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kien ta' 29 (1.3%) fil-grupp ta' dapagliflozin u 18 (0.8%) fil-grupp tal-plaċebo. Kien hemm 8 (0.4%) pazjenti b'avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minħabba infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina fil-grupp ta' dapagliflozin u 3 (0.1%) fil-grupp tal-plaċebo. L-għadd ta' pazjenti mingħajr dijabete li rrappurtaw avvenimenti avversi serji ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina jew avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif minħhabba 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-plaċebo, rispettivament).

Żieda fil-kreatinina

Reazzjonijiet avversi relatati ma' żieda fil-kreatinina ġew raggruppati (eż. tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi, indeboliment renali, żieda tal-kreatinina fid-demm u rata mnaqqsa ta' filtrazzjoni glomerulari). Fil-ġabra tat-13-il studju tas-sigurtà, dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat fi 3.2% u f'1.8% tal-pazjenti li rċevew dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament. F'pazjenti b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif (eGFR tal-linja bażi ≥ 60 mL/min/1.73 m^2) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f'1.3% u 0.8% tal-pazjenti li rċevew dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f'pazjenti b'eGFR tal-linja bażi ≥ 30 u < 60 mL/min/1.73 m^2 (18.5% dapagliflozin 10 mg kontra 9.3% plaċebo).

Evalwazzjoni ulterjuri tal-pazjenti li kellhom avvenimenti avversi relatati mal-kliewi 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 m^2), 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 ogħla fil-grupp ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudji DAPA-HF u DELIVER, l-eGFR naqset maż-żmien kemm fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo. F'DAPA-HF, it-tnaqqis inizjali fl-eGFR medja kien ta' -4.3 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' dapagliflozin u -1.1 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-plaċebo. Wara 20 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta'

kura: -5.3 mL/min/1.73 m^2 għal dapagliflozin u -4.5 mL/min/1.73 m^2 għall-plaċebo. F'DELIVER, it-tnaqqis fl-eGFR medja wara xahar wieħed kien -3.7 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' dapagliflozin u -0.4 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-plaċebo. Wara 24 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament: -4.2 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' dapagliflozin u -3.2 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju DAKA-CPD, l-eGFR naqset maż-żmien kemm fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo. It-tnaqqis inizjali (jum 14) fl-eGFR medja kien ta' -4.0 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' dapagliflozin u -0.8 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-plaċebo. Wara 28 xahar, il-bidla mil-linja bażi fl-eGFR kienet ta' -7.4 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' dapagliflozin u -8.6 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'dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 5.1) kien simili għal dak osservat fl-istudji fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

L-inibizzjoni ta' SGLT2 minn dapagliflozin tnaqqas ir-riassorbiment tal-glukows mill-filtrat glomerulari fit-tubulu renali prossimali bi tnaqqis konkomitanti fir-riassorbiment tas-sodium li jwassal għal eliminazzjoni tal-glukows mill-awrina u dijureżi ożmotika. Għalhekk, dapagliflozin iżid it-twassil tas-sodium għat-tubu distali li jżid ir-rispons tubuloglomerulari u jnaqqas il-pressjoni intraglomerulari.

Dan flimkien mad-dijureżi ożmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, u tagħbija ta' qabel u wara aktar baxxa, li jista' jkollu effetti ta' benefiċċju fuq l-immudellar mill-ġdid kardijaku u l-funzjoni dijastolika, u jippreserva l-funzjoni tal-kliewi. Il-benefiċċji kardijaċi u għall-kliewi ta' dapagliflozin ma jiddependux biss fuq l-effett li jbaxxi l-glukows fid-demm u mhumiex limitati għal pazjenti bid-dijabete kif muri fl-istudji DAPA-HF, DELIVER u DAKA-CPD. Effetti oħrajn jinkludu żieda fl-ematokrit u tnaqqis fil-piż tal-ġisem.

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

Erbatax-il studju kliniku double-blind, randomised, ikkontrollati twettqu b' 7,056 individwu adult b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja gliċemika ta' dapagliflozin; 4,737 individwu f'dawn l-istudji kienu kkurati b'dapagliflozin. Tnax-il studju kellhom perijodu ta' kura li dam 24 ġimgħa, 8 estiżi fit-tul minn 24 sa 80 ġimgħa (sa' tul totali ta' studju ta' 104 ġimgħat), studju wieħed kellu perjodu ta' kura ta' 28 ġimgħa, u studju wieħed dam 52 ġimgħa b'estensjonijiet għal żmien twil ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat (tul totali tal-istudju ta' 208 ġimgħat). Il-medja tat-tul

tad-dijabete kienet bejn 1.4 sa' 16.9 snin. Tnejn u ħamsin fil-mija (50%) kellhom indeboliment renali ħafif u 11% kellhom indeboliment renali moderat. Wieħed u ħamsin fil-mija (51%) tal-individwi kienu rġiel, 84% kienu Bojod, 8% kienu Ażjatiċi, 4% kienu Suwed u 4% kienu minn gruppi ta' razzez oħra. Wieħed u tmenin fil-mija (81 %) tal-individwi kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) ≥ 27. Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi plaċebo 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' plaċebo fi 17,160 pazjent b'djiabete mellitus tat-tip 2 bi jew mingħajr marda kardjovaskulari stabbilita biex jevalwa l-effett fuq avvenimenti kardjovaskulari u renali.

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

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

Tabella 2. Riżultati f'ġimgħa 24 (LOCF[a]) ta' studju kontrollat bi plaċebo b'dapagliflozin bħala monoterapija

	Monoterapija	
	Dapagliflozin 10 mg	**Plaċebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	8.01	7.79
Bidla mil-linja bażi[c]	-0.89	-0.23
Differenza minn plaċebo[c]	-0.66[*]	
(95% CI)	(-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 plaċebo[c]	-0.97	
(95% CI)	(-2.20, 0.25)	

[a]LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) miġjuba minn qabel
[b]L-individwi kollha randomizzati li ħadu 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-plaċebo
[§]Mhux evalwat għas-sinifikat statistiku bħala konsegwenza tal-proċedura tat-testing f'sekwenza għall-fini sekondarji

Terapija kombinata miżjuda

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

Tabella 3 Riżultati ma' ġimgħa 52 (LOCF[a]) fl-istudju kkontrollat b'mod attiv meta mqabbel ma' dapagliflozin ma' glipizide miżjud ma' metformin

Parametru	Dapagliflozin + metformin	Glipizide + metformin
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	7.69	7.74
Bidla mil-linja bażi[c]	-0.52	-0.52
Differenza minn glipizide + metformin[c]	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-aħħar 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-anqas kwadri aġġustata 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 mingħajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fl-Hb1Ac f'ġimgħa 24 meta mqabbel ma' individwi li kienu fuq plaċebo ($p < 0.0001$; Tabelli 4, 5 u 6).

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

Tabella 4. Riżultati ta' studji kontrollati bil-plaċebo fuq 24-ġimgħa (LOCF[a]) b'dapagliflozin f'taħlita miżjud ma' metformin jew sitagliptin (bi jew mingħajr metformin)

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

[1]Metformin ≥ 1500 mg/jum;

[2]sitagliptin 100 mg/kuljum

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

[b]L-individwi kollha randomised li ħadu mill-anqas doża waħda tal-medikament studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.

[c] Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

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

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

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

[1]glimepiride 4 mg/jum;

[2]Metformin (formulazzjonijiet li jerħu l-mediċina mill-ewwel jew bil-mod) ≥1500 mg/jum flimkien mad-doża massima ttollerata, li trid tkun mill-anqas nofs id-doża massima, ta' sulphonylurea għal mill-anqas 8 ġimgħat qabel ir-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-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għal individwi salvati) imressqa 'l quddiem

eLRM: Analiżi lonġitudinali ta' kejl ripetut

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

Tabella 6. Resultati ta' studji kontrollati bil-plaċebo fuq 24-ġimgħa (LOCF[a]) b'dapagliflozin f'taħlita miżjud mal-insulina (waħidha jew ma' prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows)

Parametru	**Dapagliflozin 10 mg + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows[2]**	**Plaċebo + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja bażi[c]	-0.90	-0.30
Differenza minn plaċebo	-0.60[*]	
(95% CI)	(-0.74, -0.45)	
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja bażi[c]	-1.67	0.02
Differenza minn plaċebo	-1.68[*]	
(95% CI)	(-2.19, -1.18)	
Medja tad-doża tal-insulina kuljum (IU)[1]		
Linja bażi (medja)	77.96	73.96
Bidla mil-linja bażi[c]	-1.16	5.08
Differenza minn plaċebo	-6.23[*]	
(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 ħadu mill-aqnas doża waħda tal-medikament studjat double-blind waqt il-perijodu qasir double-blind.
[c] Medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi u l-preżenza ta' prodott mediċinali li jbaxxi l-glukows
[*]valur-p < 0.0001 kontra plaċebo + insulina ± prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukows
[**]valur-p < 0.05 kontra plaċebo + insulina ± prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukows
[1]Żieda gradwali fir-reġimens tal-insulina (inklużi insulina li taħdem malajr, intermedja, u basali) kien permess biss jekk l-individwi laħqu kriterji FPG stabiliti minn qabel.
[2]Ħamsin fil-mija tal-individwi kienu fuq monoterapija bl-insulina mal-linja bażi; 50% kienu fuq 1 jew 2 prodott(i) mediċinali flimkien mal-insulina: Minn dan il-grupp tal-aħħar, 80% kienu fuq metformin waħdu, 12% kienu fuq metformin flimkien ma' terapija b'sulphonylurea, u l-oħrajn kienu fuq prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukows.

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

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

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

Tabella 7. Riżultati f'ġimgħa 23 (LOCF[a]) fi studju kkontrollat b'mod attiv ta' terapija kkombinata ta' dapagliflozin u 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	-1.98	-1.45	-1.44
Differenza minn dapagliflozin[c] (95% CI)	−0.53[*] (−0.74, −0.32)		
Differenza minn metformin[c] (95% CI)	−0.54[*] (−0.75, −0.33)	−0.01 (−0.22, 0.20)	

[a]LOCF: l-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għall-pazjenti salvati) miġjuba minn qabel.
[b]Il-pazjenti randomizzati kollha li ħadu tal-inqas doża waħda ta' prodott mediċinali tal-istudju double-blind matul il-perjodu double-blind fil-qosor.
[c]Medja tal-inqas kaxex 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 ġimgħa, il-kombinazzjoni ta' dapagliflozin u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (agonist tar-riċettur GLP-1) tqabblet ma' dapagliflozin waħdu u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu f'individwi b'kontroll gliċemiku inadegwat fuq metformin waħdu (HbA1c ≥ 8% u ≤ 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 wieħed ta' 28 ġimgħa ta' dapagliflozin u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbla ma' dapagliflozin waħdu u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)

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

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

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

*p < 0.001, **p < 0.01.

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

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

Glukows fil-plażma fi stat sajjem

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

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

Fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m^2, il-kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-FPG f'ġimgħa 24: -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) meta mqabbel ma' -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) għal plaċebo (p=0.001).

Glukows ta' wara l-ikel

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

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

Piż tal-ġisem
Dapagliflozin 10 mg miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-piż tal-ġisem wara 24 ġimgħa ($p < 0.0001$, Tabelli 4 u 5). Dawn l-effetti kienu sostnuti fi studji fuq perijodu itwal. Wara 48 ġimgħa, id-differenza għal dapagliflozin bħala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) meta mqabbel ma' plaċebo kienet -2.22 kg. Wara 102 ġimgħat, id-differenza għal dapagliflozin bħala terapija miżjuda ma' metformin meta mqabbel ma' plaċebo, jew bħala terapija miżjuda mal-insulina meta mqabbel ma' plaċebo 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 irriżulta fi tnaqqis tal-piż tal-ġisem statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fi 52 ġimgħa ($p < 0.0001$, Tabella 3) li ġie sostnut wara 104 u 208 ġimgħat (-5.06 kg u – 4.38 kg, rispettivament).

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

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

Pressjoni tad-demm
F'analiżi miġbura speċifikata minn qabel ta' 13-il studju kkontrollat bi plaċebo, 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 dijastolika tad-demm kontra -0.5 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demm u -0.5 mmHg fil-pressjoni dijastolika għall-grupp tal-plaċebo fil-ġimgħa 24. Tnaqqis simili ġie osservat f'sa 104 ġimgħat.

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

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

Fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m^2, il-kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm meta l-pazjent ikun bilqiegħda f'ġimgħa 24: -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għal plaċebo ($p < 0.05$).

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

L-effikaċja ta' dapagliflozin ġiet evalwata fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m^2 li kellhom kontroll gliċemiku inadegwat bil-kura tas-soltu. Il-kura b'dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis fil-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 9).

Tabella 9. Riżultati f'ġimgħa 24 ta' studju kkontrollat bi plaċebo ta' dapagliflozin f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m^2

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

[a] Metformin jew metformin hydrochloride kienu parti mill-kura tas-soltu f'69.4 % u 64.0 % tal-pazjenti għall-gruppi ta' dapagliflozin u plaċebo, rispettivament.
[b] Medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linja bażi
[c] Derivata minn medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linja bażi
[*] $p<0.001$

Pazjenti b'linja bażi HbA1c ≥ 9%

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

Eżiti kardjovaskulari u renali

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

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

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 63.9 sena, 37.4% kienu nisa. B'kollox, 22.4% kellhom id-dijabete għal ≤ 5 snin, id-durata medja tad-dijabete kienet 11.9 snin. L-HbA1c medju kien 8.3% u l-BMI medju kien 32.1 kg/m^2.

Fil-linja bażi, 10.0% tal-pazjenti kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb. L-eGFR medja kienet 85.2 mL/min/1.73 m^2, 7.4% tal-pazjenti kellhom eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2, u 30.3% tal-pazjenti kellhom mikro- jew makroalbuminurja (UACR ≥ 30 sa ≤ 300 mg/g jew > 300 mg/g, rispettivament).

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

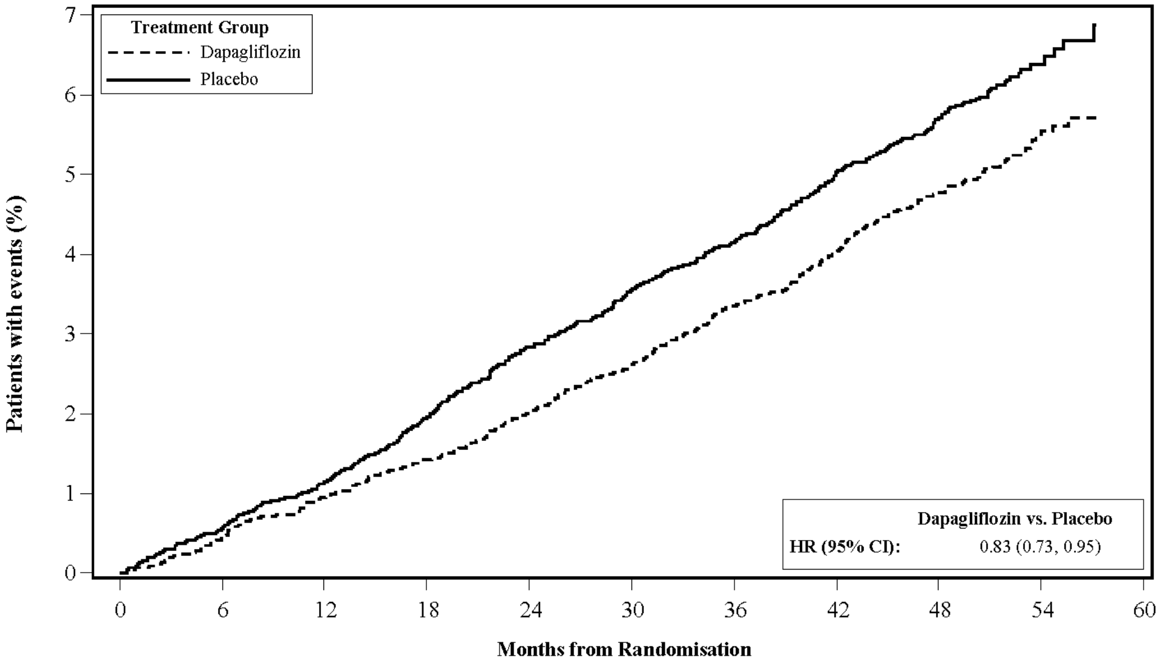
Il-punti tat-tmiem primarji kienu ż-żmien għall-ewwel avveniment tal-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (MACE) u ż-żmien għall-ewwel avveniment tal-kompost ta' dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari. Il-punti tat-tmiem sekondarji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

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

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

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



Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

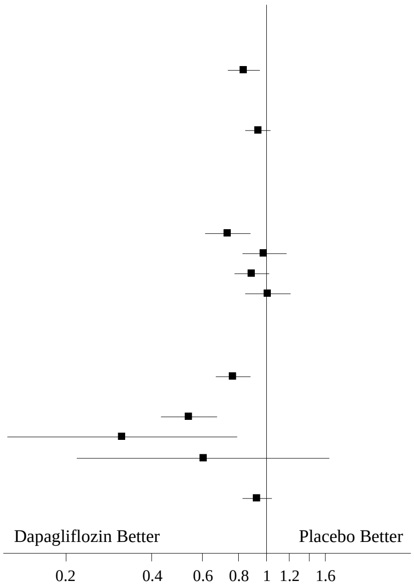
EN	MT
Treatment Group	**Grupp ta' Kura**
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Plaċebo
Dapagliflozin vs. Placebo	**Dapagliflozin meta mqabbel ma' Plaċebo**
HR (95% CI):	**HR (95% CI):**
Patients with events (%)	**Pazjenti b'avvenimenti (%)**
Months from Randomisation	**Xhur mir-Randomizzazzjoni**

Patients at risk	Pazjenti f’riskju

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

Ir-riżultati dwar il-punti tat-tmiem primarji u sekondarji jidhru f’Figura 2. Is-superjorità ta’ dapagliflozin fuq plaċebo ma ntweritx għal MACE (p= 0.172). Il-punt tat-tmiem tal-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



	Dapagliflozin n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Primary endpoints				
Composite of hospitalisation for heart failure/cardiovascular death	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)	0.005
Composite of cardiovascular death/ myocardial infarction/ischaemic stroke	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)	0.172
Components of the composite endpoints				
Hospitalisation for heart failure	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (0.61, 0.88)	<0.001
Cardiovascular death	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)	0.830
Myocardial infarction	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)	0.080
Ischaemic stroke	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)	0.916
Secondary endpoints				
Renal composite endpoint	370 (4.3)	480 (5.6)	0.76 (0.67, 0.87)	<0.001
Renal components:				
Sustained eGFR decrease	120 (1.4)	221 (2.6)	0.54 (0.43, 0.67)	<0.001
End-stage kidney disease	6 (<0.1)	19 (0.2)	0.31 (0.13, 0.79)	0.013
Renal death	6 (<0.1)	10 (0.1)	0.60 (0.22, 1.65)	0.324
All-cause mortality	529 (6.2)	570(6.6)	0.93 (0.82, 1.04)	0.198

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

Punt tat-tmiem kompost renali defnit bħala: tnaqqis sostnut ikkonfermat ta' ≥ 40% fl-eGFR sa eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 u/jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (dijaliżi ≥ 90 jum jew trapjant tal-kliewi, eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2 sostnuta kkonfermata) u/jew mewt renali jew kardjovaskulari.
Il-valuri p huma miż-żewġ naħat. Il-valuri p għall-punti tat-tmiem sekondarji u għall-komponenti uniċi huma nominali. Iż-żmien għall-ewwel avveniment ġie analizzat f'mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox. In-numru tal-ewwel avvvenimenti għall-komponenti uniċi huma n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jammontax għan-numru ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost.
CI=intervall ta' kunfidenza.

Nefropatija
Dapagliflozin naqqas l-inċidenza ta' avvenimenti tal-kompost ta' tnaqqis ikkonfermat sostnut fl-eGFR, marda tal-kliewi 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-kliewi fl-aħħar stadju u mewt renali (Figura 2).

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

L-istudju DAPA-HF: Insuffiċjenza tal-qalb bi frazzjoni mnaqqsa ta' ħruġ 'il barra (LVEF ≤ 40 %)
Dapagliflozin U l-Prevenzjoni ta' Eżiti Avversi fl-Insuffiċjenza tal-Qalb (DAPA-HF) kien studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi 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] ≤ 40%) biex jiddetermina l-efett 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-agħar.

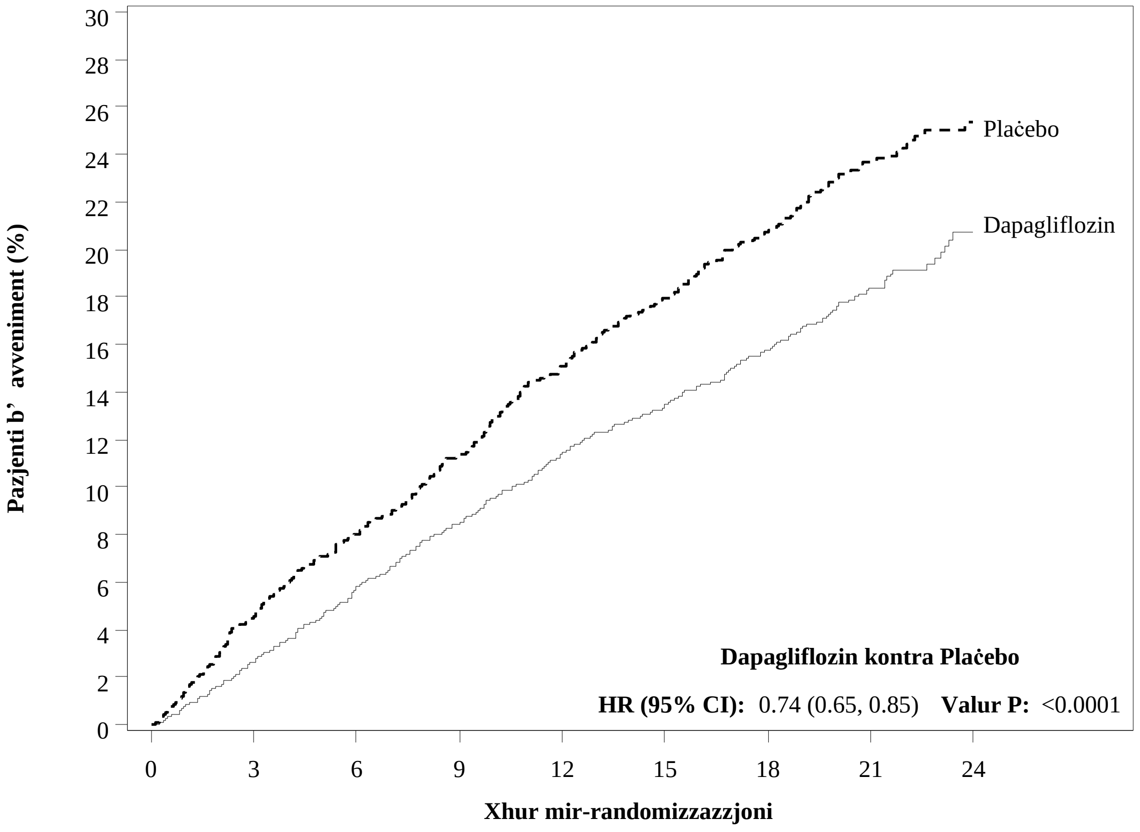
Mill-4,744 pazjent, 2,373 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 2,371 għall-plaċebo u ġew segwiti għal medjan ta' 18-il xahar. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 66 sena, 77 % kienu rġiel.

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 ≥ 6.5% kemm fir-reġistrazzjoni kif ukoll fir-randomizzazjoni. Il-pazjenti kienu fuq terapija ta' standard ta' kura; 94 % tal-pazjenti ġew ikkurati b'ACE-I, ARB jew inibitur ta' neprilysin tar-riċettur tal-anġjotensina (ARNI, 11%), 96 % b'imblokkatur beta, 71 % b'antagonista tar-riċettur ta' mineralokortikojde (MRA), 93 % b'dijuretiku u 26 % b'apparat impjantabbli (u funzjoni ta' defibrillatur).

Il-pazjenti b'eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 fir-reġistrazzjoni ġew inklużi fl-istudju. L-eGFR medja kienet ta' 66 mL/min/1.73 m^2, 41 % tal-pazjenti kellhom eGFR < 60mL/min/1.73 m^2 u 15 % kellhom eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2.

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



Pazjenti f'riskju

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

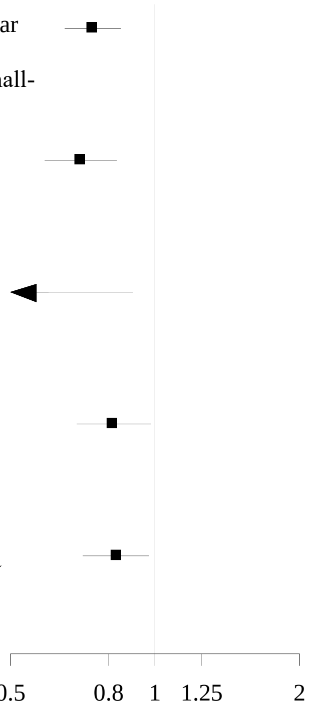
Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb ġiet definita bħala valutazzjoni urġenti u mhux ippjanata minn tabib, eż. f'Dipartiment tal-Emerġenza, u li kienet teħtieġ kura għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar (minbarra sempliċiment żieda fid-dijuretiċi orali).
Pazjenti f'riskju huwa n-numru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

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

Karatteristiċi	Individwi b'avveniment (rata ta' avveniment) Dapagliflozin (N=2373)	Plaċebo (N=2371)	Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	Valur P
Il-kompost ta' mewt kardjovaskulari, dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb	386 (11.6)	502 (15.6)	0.74 (0.65, 0.85)	<0.0001
Dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb	231 (6.9)	318 (9.8)	0.70 (0.59, 0.83)	<0.0001
Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb	10 (0.3)	23 (0.7)	0.43 (0.20, 0.90)	0.0213
Mewt kardjovaskulari	227 (6.5)	273 (7.9)	0.82 (0.69, 0.98)	0.0294
Mortalità mill-kawżi kollha	276 (7.9)	329 (9.5)	0.83 (0.71, 0.97)	0.0217

HR (95% CI)



Aħjar fuq Dapagliflozin | Aħjar fuq il-Plaċebo

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-agħar (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-moralità 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 ġie 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-agħar b'HR ta' 0.75 (95% CI 0.63, 0.90) f'pazjenti bid-dijabete u 0.73 (95% CI 0.60, 0.88) f'pazjenti mingħajr dijabete.

Il-benefiċċju tal-kura ta' dapagliflozin fuq il-plaċebo fil-punt tat-tmiem tal-kompost primarju kien ukoll konsistenti f'sottogruppi ewlenin oħra, 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' Kardjomijopatija tal-Belt Kansas (KCCQ-TSS), li jikkwalifika

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

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

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

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

Bidla mil-linja bażi wara 8 xhur:	**Dapagliflozin 10 mg na=2086**	**Plaċebo na=2062**		
Titjib	**n (%) tjiebu[b]**	**n (%)tjiebu[b]**	**Proporzjon ta' proabbiltà[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-agħard**	**n (%) marru għall-agħard**	**Proporzjon ta' proabbiltàe (95% CI)**	**valur pf**
≥ 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 bħala li ma tjibux.

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

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

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

[f] Il-valuri p huma nominali.

Nefropatija

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

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

L-Evalwazzjoni ta' Dapagliflozin biex Ittejjeb il-Ħajjiet tal-Pazjenti b'Insuffiċjenza tal-Qalb bi Frazzjoni ta' Ħruġ 'il Barra Preservata (DELIVER) kienet studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo 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-plaċebo fuq l-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari u insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar.

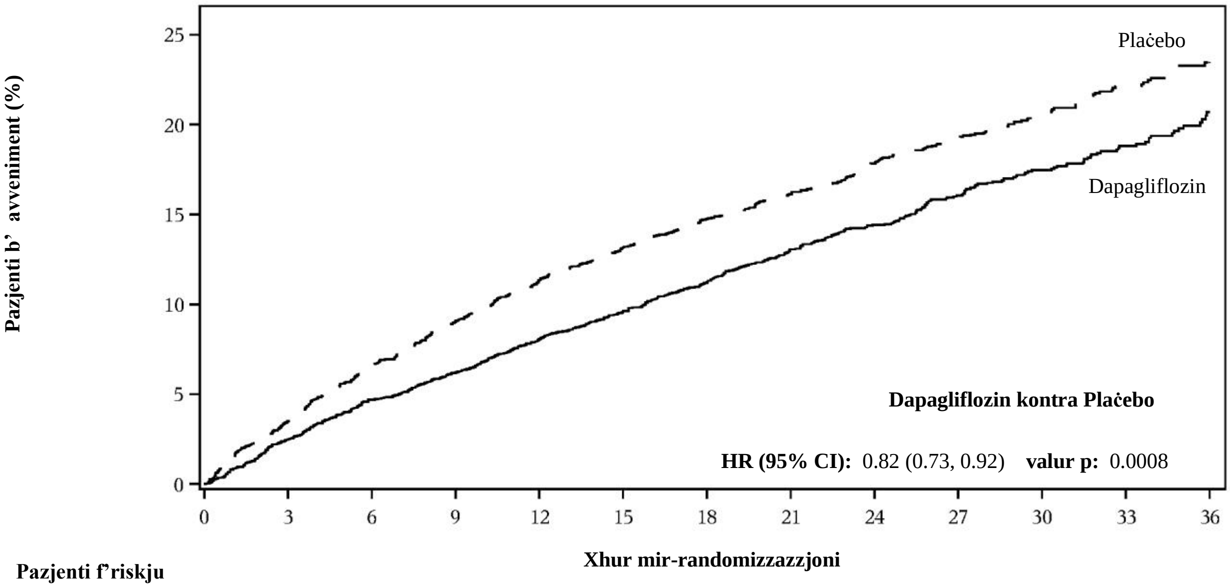
Mis-6,263 pazjent, 3,131 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 3,132 għall-plaċebo u ġew segwiti għal medjan ta' 28 xahar. L-istudju kien jinkludi 654 (10 %) pazjent b'insuffiċjenza tal-qalb subakuta (definiti bħala randomizzati waqt dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew fi żmien 30 jum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

Fil-linja bażi, 75 % tal-pazjenti ġew ikklassifikati bħala NYHA klassi II, 24 % klassi III u 0.3 % klassi IV. L-LVEF medjana kienet ta' 54 %, 34 % tal-pazjenti kellhom LVEF ≤ 49%, 36 % kellhom LVEF 50-59 % u 30 % kellhom LVEF ≥ 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 %), imblokaturi beta (83 %), dijuretiċi (98 %) u MRA (43 5).

L-eGFR medja kienet ta' 61 mL/min/1.73 m^2, 49 % tal-pazjenti kellhom eGFR < 60mL/min/1.73 m^2, 23 % kellhom eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2, u 3 % kellhom eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2.

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

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



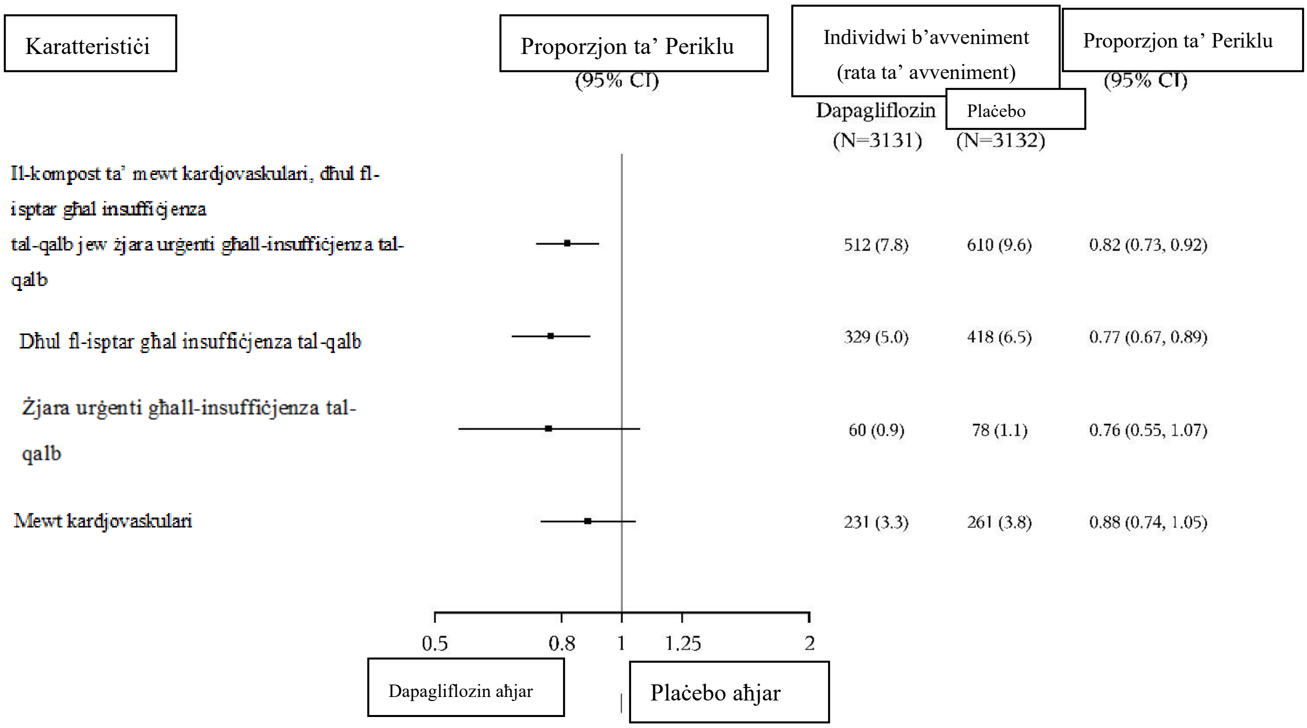
Pazjenti f'riskju

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

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 trattament għal insuffiċjenza tal-qalb li tmur għall-agħar (minbarra sempliċiment żieda fid-dijuretiċi orali).
Il-pazjenti f'riskju huwa n-numru ta' pazjenti f'riskju fil-bidu tal-perjodu.

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

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



Żjara urġenti għall-insuffiċjenza tal-qalb 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 sempliċiment żieda fid-dijuretiċi 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 ppreżentati bħala n-numru ta' individwi b'avveniment għal kull 100 sena tal-pazjent ta' segwitu.
Il-mewt kardjovaskulari, hawnhekk ippreżentat bħala komponent tal-punt tat-tmiem primarju, ġie ttestjat ukoll taħt il-kontroll tal-iżball formali tat-Tip 1 bħala punt tat-tmiem sekondarju.

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

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

Eżitu rrapportat mill-pazjent – sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb
It-trattament b'dapagliflozin irriżulta f'benefiċċju statistikament sinifikanti fuq il-plaċebo fis-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb, kif 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-sinomu kkontribwew għar-riżultati.

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb fl-istudji DAPA-HF u DELIVER
F’analiżi miġbura ta’ DAPA-HF u DELIVER, l-HR għal dapagliflozin kontra plaċebo fuq il-punt tat-tmiem tal-kompost ta’ mewt kardjovaskulari, dħul 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'analiżi miġbura fil-livell tas-suġġett speċifikat minn qabel tal-istudji DAPA-HF u DELIVER, dapagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo naqqas ir-riskju ta' mewt kardjovaskulari (HR 0.85 [95% CI 0.75, 0.96], p=0.0115). Iż-żewġ studji kkontribwew għall-effett.

Mard kroniku tal-kliewi

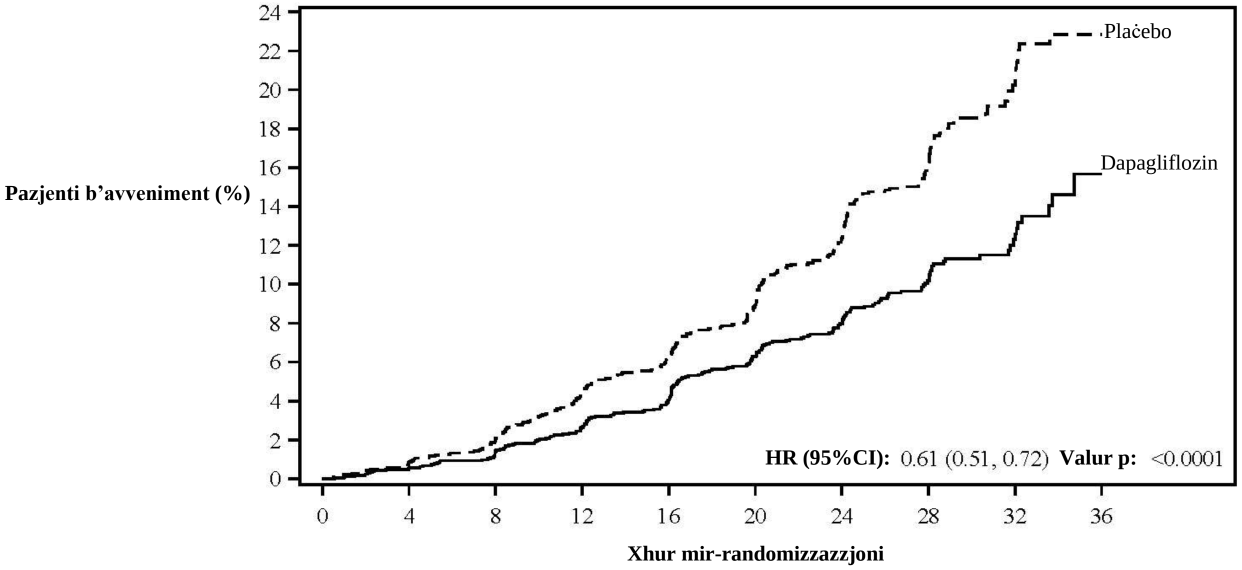
L-Istudju biex jiġi Evalwat l-Effett ta’ Dapagliflozin fuq l-Eżiti tal-Kliewi u l-Mortalità Kardjovaskulari f’Pazjenti b’Mard Kroniku tal-Kliewi (DAPA-CKD) kien studju internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo f’pazjenti b’mard kroniku tal-kliewi (CKD) b’eGFR ≥ 25 sa ≤ 75 mL/min/1.73 m^2 u albuminurja (UACR ≥ 200 u ≤ 5000 mg/g) biex jiġi dderminat l-effett ta’ dapagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo, meta jiżdied ma’ terapija ta’ standard ta’ kura ta’ sfond, fuq l-inċidenza tal-punt tat-tmiem kompost ta’ tnaqqis sostnut ta’ ≥ 50%, marda tal-kleiwi fl-aħħar stadju (ESKD) (definita bħala eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2 sostnut, trattament b’dijaliżi kronika jew li jirċievu trapjant tal-kliewi), mewt kardjovaskulari jew renali.

Minn 4,304 pazjenti, 2,152 ġew randomizzati għal dapagliflozin 10 mg u 2,152 għall-plaċebo u ġew segwiti għal medjan ta’ 28.5 xhur. It-trattament kompla jekk l-eGFR waqgħet għal livelli taħt 25 mL/min/1.73 m^2 matul l-istudju u seta’ jitkompla f’każijiet fejn kienet meħtieġa dijaliżi.

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta’ 61.8 snin, 66.9% kienu rġiel. Fil-linja bażi, l-eGFR medja kienet 43.1 mL/min/1.73 m^2 u l-UACR medjan kien 949.3 mg/g, 44.1% tal-pazjenti kellhom eGFR 30 sa < 45 mL/min/1.73 m^2 u 14.5% kellhom eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2. 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-anġjotensina (ACEi) jew imblokkatur tar-riċettur tal-anġjotensina (ARB).

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

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



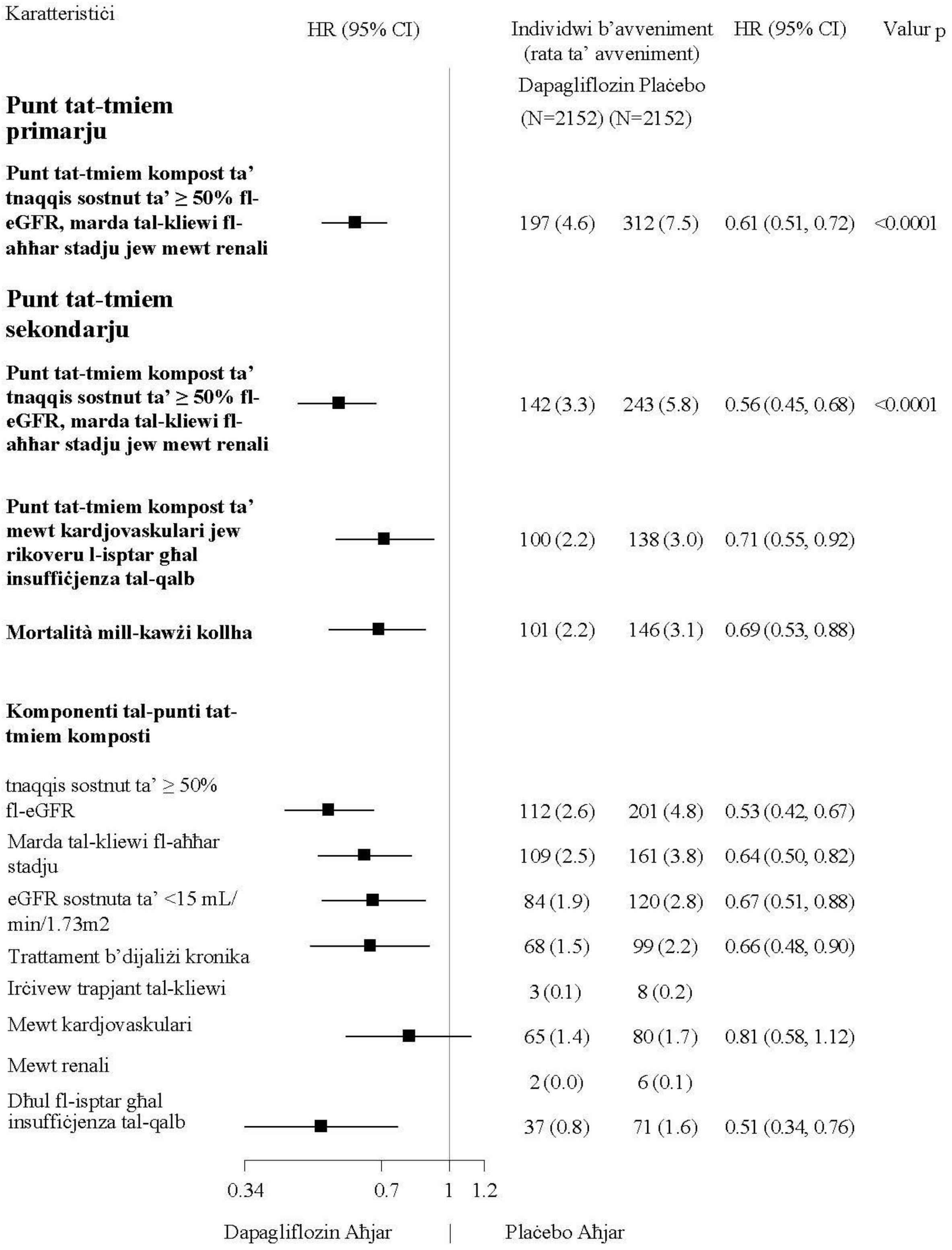
Pazjenti f'riskju

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

Il-pazjenti f'riskju huwa l-għadd 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' ≥ 50% fl-eGFR, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju jew mewt renali u l-punt tat-tmiem kompost ta' mewt kardjovaskulari jew dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb. It-trattament b'dapagliflozin tejjeb is-sopravivenza globali f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi bi tnaqqis sinifikanti fil-mortalità mill-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 ppreżentati bħala l-għadd ta' individwi għal kull avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' segwitu.
L-istimi tal-proporzjon ta' periklu mhumiex ippreżentati għal sottogruppi b'inqas minn 15-il avveniment b'kollox, biż-żewġ fergħat 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' ≥ 50% fl-eGFR, li laħaq marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, mewt kardjovaskulari jew renali b'HR ta' 0.64 (95% CI 0.52, 0.79) f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u 0.50 (95% CI 0.35, 0.72) f'pazjenti mingħajr dijabete.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Insuffiċjenza tal-qalb u mard kroniku tal-kliewi
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu 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-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Linearità

L-esponiment għal dapagliflozin żdied b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża ta' dapagliflozin fuq medda ta' 0.1 sa' 500 mg u l-farmakokinetika tiegħu ma nbidlitx maż-żmien wara dożi 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 ħafif, moderat jew sever (hekk kif determinat mill-clearance mill-plażma ta' iohexol) kellu esponimenti sistemiċi medji ta' dapagliflozin ta' 32%, 60% u 87% ogħla, rispettivament, minn dawk l-individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni renali normali. L-istat fiss ta' 24 siegħa tneħħija tal-glukows mill-awrina kien jiddependi ħafna fuq il-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukows/jum kien imneħħi f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni renali normali, indeboliment renali ħafif, moderat jew sever, rispettivament. L-impatt tal-emodijaliżi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf. L-effett ta' funzjoni tal-kliewi mnaqqsa fuq l-esponiment sistemiku ġie evalwat f'mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. B'mod konsistenti mar-riżultati preċedenti, l-AUC imbassar tal-mudell kien ogħla f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, u ma kienx statistikament differenti f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mingħajr dijabete.

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

Anzjani (≥ 65 sena)
M'hemmx żieda klinikament rilevanti fl-esponiment ibbażat fuq l-età biss f'individwi li għandhom sa' 70 sena. Madankollu, żieda fl-esponiment minħabba tnaqqis fil-funzjoni renali relatata mal-età huwa mistenni. Id-dejta li hemm mhumiex suffiċjenti sabiex jinkisbu konklużjonijiet dwar l-esponiment fil-pazjenti li għandhom > 70 sena.

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

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

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

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

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

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

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-għotja 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 treddigħ huma kull wieħed assoċjati ma' żieda fil-frekwenza u/jew severità tad-dilatazzjonijiet peliviċi u tubulari tal-wild.

Fi studju dwar it-tossiċita 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 rrappurtati fil-livelli tad-dożi kollha; l-esponiment ta' wild bl-aktar dożi baxxi eżaminati kienu ≥ 15-il darba l-ogħla mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Dawn is-sejbiet kienu assoċjati ma' żiediet fil-piż tal-kliewi relatati mad-doża u tkabbir makroskopiku tal-kliewi li deher bid-dożi kollha. Id-dilatazzjonijiet renali pelviċi u tubulari li dehru fl-annimali ż-żgħar ma ġewx lura għal kollox wara madwar xahar ta' perijodu ta' rkupru.

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

Fi studji ulterjuri dwar l-iżvilupp tal-fetu-embrijun fil-firien u l-fniek, dapagliflozin ingħata għal intervalli li kienu jaħbtu mal-perijodi maġġuri tal-organoġenesi 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-il darba l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-fetu u l-anqas kien teratoġeniku b'esponimenti sa' 1,441-il darba l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose
Crospovidone (E1202)
Silicon dioxide (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita

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

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Settembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI 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. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 5 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Edistride 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 5 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OĦRAJN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI B'KALENDARJU MHUX IMTAQQBIN 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 5 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OĦRAJN

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

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 10 mg pilloli miksijin b'rita
dapagliflozin

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Edistride 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI MTAQQBIN B'DOŻA INDIVIDWALI 10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 10 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OĦRAJN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI B'KALENDARJU MHUX IMTAQQBIN 10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Edistride 10 mg pilloli
dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OĦRAJN

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

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Edistride u għalxiex jintuża

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

X'inhu Edistride u għalxiex jintuża
Edistride jintuża biex jikkura:

- **Dijabete tat-tip 2**
  - f'adulti u tfal li għandhom 10 snin u aktar.
  - jekk id-dijabete tat-tip 2 tiegħek ma tkunx tista' tiġiikkontrollata bid-dieta u l-eżerċizzju.
  - Edistride jista' jintużawaħdu jew flimkien ma' mediċini oħra għall-kura tad-dijabete.
  - Huwa importanti li tkompli timxi mal-parir fuq id-dieta u l-eżerċizzju li tak it-tabib, spiżjar jew infermier tiegħek.

- **Insuffiċjenza tal-qalb**
  - f'adulti (li għandhom 18-il sena u aktar) meta l-qalb ma tippompjax id-demm kif suppost.

- **Mard kroniku tal-kliewi**
  - f'adulti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa.

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

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Edistride

Tiħux Edistride

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

Twissijiet u prekawzjonijiet
Agħmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih

Ketoaċidożi dijabetika

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

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

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew:

- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġigħ, sensittività, 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 tissejjaħ faxxite nekrotizzanti tal-perinew jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier għandha tiġi kkurata immedjatament.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Edistride

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

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

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

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

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

Anzjani (≥ 65 sena u aktar)
Jekk inti anzjan/a, jista' jkun hemm riskju akbar li l-kliewi tiegħek jaħdmu inqas tajjeb u li inti qed tiġi ttrattat/a b'mediċini oħrajn (ara wkoll "Il-funzjoni tal-kliewi" fuq u "Mediċini oħra u Edistride" taħt).

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

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

Mediċini oħra u Edistride
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek:
- jekk qiegħed tieħu mediċina li tintuża biex tneħħi l-ilma minn ġismek (dijuretika).
- jekk qiegħed tieħu mediċini oħra 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 (ipogliċemija).
- jekk qed tieħu l-lithium għax Edistride jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demm tiegħek.

Tqala u, treddigħ u fertilità
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Għandek twaqqaf din il-mediċina jekk toħroġ tqila, minħabba 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 Edistride jekk qed tredda.Mhux magħruf jekk din il-mediċina toħroġx mal-ħalib tal-mara.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Edistride m'għandux jew għandu ftit li xejn effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

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

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

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

3. Kif għandek tieħu Edistride

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

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

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

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

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

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

Jekk tinsa tieħu Edistride
X'għandek tagħmel jekk tinsa tieħu pillola jiddependi minn kemm jonqos għad-doża li jmissek.
- Jekk ikun fadal 12-il siegħa jew aktar għad-doża li jmissek, ħu id-doża ta' Edistride hekk kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- Jekk ikun fadal anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmissek, aqbeż id-doża li nsejt. Imbagħad ħu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tieħu doża doppja ta' Edistride biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- **anġjoedema,** tidher f'każijiet rari ħafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000).
  Dawn huma s-sinjali ta' anġjoedema:
  - nefħa tal-wiċċ, ilsien jew griżmejn
  - diffikultajiet biex tibla'
  - ħorriqija u problemi bit-teħid tan-nifs

- **ketoaċidozi dijabetika -** din hija rari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000)
  Dawn huma s-sinjali ta' ketoaċidożi dijabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):
  - żieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
  - tħossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
  - uġigħ fl-istonku
  - għatx eċċessiv
  - nifs mgħaġġel u fil-fond
  - konfużjoni
  - ngħas jew għejja mhux tas-soltu
  - riħa ħelwa fin-nifs tiegħek, togħma ħelwa jew metallika f'ħalqek jew riħa tal-awrina jew tal-għaraq tiegħek differenti minn tas-soltu
  - telf fil-piż f'qasir żmien.

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

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

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

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

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

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

- **livelli ta' zokkor fid-demm jitbaxxew** (ipogliċemija), li jidhru b'mod komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni) f'pazjenti bid-dijabete meta jkunu qed jieħdu din il-mediċina ma' sulphonylurea jew insulina.

Dawn huma s-sinjali ta' zokkor baxx fid-demm:
- titriegħed, tgħereq, tħossok anzjuż ħafna, qalbek tħabbat imgħaġġel
- tħossok bil-ġuħ, uġigħ ta' ras, bidla fil-vista
- bidla fil-burdata jew tħossok konfuż.

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

Effetti sekondarji oħra meta tkun qed tieħu Edistride:
Komuni
- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riħa mhux normali)
- uġigħ fid-dahar
- skumditá meta tgħaddi l-ilma (awrina), tagħmel aktar awrina mis-soltu jew tħoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar mis-soltu
- tibdil fl-ammont ta' kolesterol jew xaħmijiet fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- żidiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi (kif muri fit-testijiet) fil-bidu tal-kura
- tibdil fit-togħma
- sturdament
- raxx

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'kull 100 persuna)
- infezzjoni fungali
- titlef wisq fluwidu minn ġismek (deidratazzjoni, is-sinjali jistgħu jinkludu ħalq xott ħafna jew iwaħħal, tgħaddi ftit jew l-ebda awrina jew taħbit tal-qalb mgħaġġel)
- għatx
- stitikezza
- tqum mill-irqad bil-lejl biex tagħmel l-awrina
- ħalq xott
- tnaqqis fil-piż
- żidiet fil-kreatinina (murija fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju) fil-bidu tal-kura
- żidiet fl-urea (murija fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju)

Rari ħafna
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulointerstizjali)

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

5. Kif taħżen Edistride

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Edistride

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

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

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

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

Portugal
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Tel.: +351 22 986 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦALL-VARJAZZJONI GĦAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal dapagliflozin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar il-poliċitemija mil-letteratura u mir-rapporti spontanji u minħabba mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li hemm biżżejjed evidenza biex tiġi ġġustifikata relazzjoni kawżali bejn dapagliflozin u l-poliċitemija. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom dapagliflozin għandha tiġi emendata bix-xieraq.

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet ġenerali tal-PRAC u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal dapagliflozin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom dapagliflozin mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.