ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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 anhydrous.

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 anhydrous.

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

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

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

Terapija miżjuda ma' terapija oħra

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Monoterapija u terapija miżjuda ma' terapija oħra

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum għal monoterapija u bħala terapija miżjuda ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluża l-insulina. Meta dapagliflozin jintuża flimkien mal-insulina jew sustanza li tikkawża l-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).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Edistride mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (pazjenti bi clearance tal-krejatinina [CrCl] < 60 ml/min jew rata stmata tal-filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m^2, ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Mhux meħtieġ tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment renali ħafif.

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)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin fit-tfal minn età ta' 0 sa' < 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Użu f'pazjenti b'indeboliment renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u x'aktarx tkun nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever. (ara sezzjoni 4.2). F'individwi b'indeboliment renali moderat (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2), proporzjon ogħla ta' individwi ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' żieda tal-krejatinina, phosphorous, ormon tal-paratirojde (PTH) u pressjoni baxxa, meta mqabbla mal-plaċebo. Edistride mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m^2).Edistride ma ġiex studjat f'każijiet ta' indeboliment renali sever (CrCl < 30 ml/min jew eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2) jew mard renali fl-aħħar-stadju (ESRD).

Monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rakkomandat kif ġej:
- Qabel jinbeda dapagliflozin u mill-anqas kull sena, minn hemm-il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2)
- Qabel ma jinbdew prodotti mediċinali fl-istess ħin li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni renali u perjodikament minn hemm-il quddiem
- F'każijiet meta l-funzjoni renali tkun qed toqrob indeboliment renali, u mill-anqas darbtejn sa' 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni renali taqa' taħt CrCl < 60 ml/min jew eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2, kura b'dapagliflozin għandha titwaqqaf.

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

Użu f'pazjenti li jkollhom riskju li l-volum jonqos, pressjoni baxxa u/jew bi żbilanċ fl-elettroliti
Minħabba l-mod ta' kif jaħdem, dapagliflozin iżid id-dijuresi assoċjata ma' tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demm (ara sezzjoni 5.1), li jista' jkun aktar qawwi f'pazjenti li jkollhom konċentrazzjonijiet tal-glukows fid-demm għoljin ħafna.

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

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

Għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu dapagliflozin, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis tal-volum, monitoraġġ bir-reqqa tal-istat tal-volum (eż eżami 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), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja, ġew irrapportati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq, ikkurati b'inibituri 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). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'dożi ogħla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidożi dijabetika għandu jitqies fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawżja, rimettar, anoressja, uġigħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tieħu nifs, konfużjoni, għejja mhux tas-soltu u 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. Fiż-żewġ każijiet, il-kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda ladarba 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 AGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx determinati u dapagliflozin m'għandux jintuża għall-kura f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuġġerixxi li d-DKA sseħħ bi frekwenza komuni meta l-pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu kkurati b'inibituri SGLT2.

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

Anzjani (≥ 65 sena)
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).

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

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

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

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

Użu f'pazjenti ikkurati bi pioglitazione
Fil waqt li mhux probabbli li dapagliflozin huwa relatat mal-kawża tal-kanċer tal-bużżieqa tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawzjoni, dapagliflozin mhux rakkomandat f'pazjenti

li jkunu qed jingħataw kura fl-istess ħin bi pioglitazone. Dejta epidemjoloġika disponibbli għal pioglitazone tindika żieda żgħira ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina f'pazjenti ikkurati bi pioglitazone.

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

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riġlejn
Fi studji kliniċi fit-tul li għadhom għaddejjin, ġiet osservata żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni tal-parti t'isfel tar-riġlejn (primarjament is-saba' l-kbir tas-sieq) ma' inibitur SGLT2 ieħor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixxix effett ta' klassi. Bħal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li l-pazjenti jiġu rrakkomandati fuq kura tas-saqajn preventiva ta' rutina.

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

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

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali 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 (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
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.

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

Interferenza ma' assaġġ ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)
Il-monitoraġġ tal-kontroll 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. Uża 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.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod komuni kienet ipogliċemija, li kienet tiddependi mit-tip ta' terapija ta' sfond li ntużat f'kull studju. Il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipogliċemija kienet simili bejn il-gruppi ta' kura, inkluż plaċebo, bl-eċċezzjonijiet ta' studju fejn ġie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (SU) u bl-insulina. Terapiji b'taħlita b'sulphonylurea u miżjuda mal-insulina kellhom rati ogħla ta' ipogliċemija (ara *Ipogliċemija* hawn taħt).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li ġejjin kienu identifikati jew suspettati fil-provi kkontrollati bi plaċebo. Ebda minnhom ma kienu meqjusa relatati mal-mediċina. Reazzjonijiet avversi elenkati hawn 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), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi fl-istudji[a] kkontrollati bil-plaċebo

Klassi tas-sistema tal-organi	Komuni ħafna	Komuni*	Mhux Komuni**	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati*,[b,c] Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina*,[b,d]	Infezzjoni fungali**	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipogliċemija (meta jintuża ma' SU jew insulina)[b]		Jonqos il-volum[b,e] Għatx**	Ketoaċidożi dijabetika[i]
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament		
Disturbi gastro-intestinali			Stitikezza** Ħalq xott**	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue		Uġigħ fid-dahar*		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Poliurja*,[f]	Nokturja** Indeboliment renali**,[b]	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Prurite vulvovaġinali ** Prurite ġenitali**	
Investigazzjonijiet		Żieda fl-ematokrit[g] Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi[b]	Żieda tal-kreatinina fid-demm**,[b] Żieda tal-urea fid-demm**	

		Dislipidemja[h]	Tnaqqis fil-piż[**] [**]	

[a]It-tabella turi dejta sal-24 ġimgħa (terminu-qasir) mingħajr rigward għas-salvataġġ gliċemiku.
[b]Ara is-sottosezzjoni korrispondenti hawn taħt għal aktar informazzjoni.
[c]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.
[d] Infezzjoni tal-passaġġ urinarju tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin, elenkati f'ordni skont il-frekwenza rrapportata: infezzjoni fil-passaġġ urinarju, ċistite, infezzjoni tal-passaġġ urinarju b'Escherichia, infezzjoni tal-passaġġ ġenitourinarju, pajelonefrite, trigonite, uretrite, infezzjoni tal-kliewi u prostatite.
[e]Tnaqqis fil-volum jinkludi it-termini definiti minn qabel:eż deidratazzjoni, ipovolumja, pressjoni baxxa.
[f] Poliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, żieda fil-produzzjoni tal-awrina.
[g] Il-bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.30 % għal 10 mg dapagliflozin kontra -0.33 % għal 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
[h] 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 %.
[i] Ara sezzjoni 4.4
[*]Irrapportati f'≥ 2 % tal-individwi u ≥ 1 % aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' 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

Ipogliċemija

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

Għal studji ta' dapagliflozin f'monoterapija, bħala sustanza miżjuda ma' metformin jew bħala sustanza miżjuda ma' sitagliptin (bi jew mingħajr metformin), il-frekwenza ta' episodji minuri ta' 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.

Tnaqqis tal-volum

Reazzjonijiet relatati mat-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).

Vulvovaġinite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati
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 kellhom rispons għal kors tal-bidu b'kura standard u rarament wasslu għat-twaqqif.Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4 % u 1.2 % għal dapagliflozin u plaċebo, rispettivament), u individwi li kellhom fil-passat kellhom aktar probabilità li tirkadilhom l-infezzjoni.

Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
L-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina kollha 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.

Żieda fil-kreatinina
Reazzjonijiet avversi għall-mediċina 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). 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 vs 9.3 % plaċebo).

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali
Anzjani (≥ 65 sena)
F'individwi ta' ≥ 65 sena, reazzjonijiet avversi relatati mal-indeboliment jew insuffiċjenza renali kienu rrappurtati f'7.7 % tal-individwi ikkurati b'dapagliflozin u 3.8 % tal-individwi ikkurati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod komuni relatata mal-funzjoni renali kienet żieda tal-krejatinina fis-serum. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu mumentanji u riversibbli. F'individwi ≥ 65 sena, reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrappurtati bl-aktar mod komuni bħala pressjoni baxxa, kienu rrappurtati f'1.7 % u 0.8 % tal-individwi ikkurati b'dapagliflozin u tal-pazjenti ikkurati bi plaċebo rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

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, Mediċini oħra li jbaxxu l-glukows fid-demm, eskl. insulini, Kodiċi ATC: A10BX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Dapagliflozin huwa inibitur qawwi ħafna (Ki 0.55 nM), selettiv u riversibli tal-ko-trasportatur 2 (SGLT2) tal-glukows.

L-SGLT2 jiġi espress b'mod selettiv mill-kliewi bl-ebda espressjoni ma nstabet f'aktar min 70 tessuti oħra inklużi l-fwied, il-muskolu skeletrali, tessut adipose, sider, bużżieqa tal-awrina u l-moħħ. SGLT2 huwa t-trasportatur predominanti responsabbli għar-riassorbiment ta' glukows mill-filtrat tal-glomeruli lura fiċ-ċirkolazzjoni. Minkejja l-preżenza ta' ipergliċemija f'dijabete tat-tip 2, ir-riassorbiment tal-glukows iffiltrat ikompli. Dapagliflozin itejjeb il-livelli ta' glukows kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas il-glukows riassorbit fil-plażma u b'hekk iwassal għat-tneħħija tal-glukows mal-awrina. Din l-eskrezzjoni ta' glukows (effett glukuretiku) tidher wara l-ewwel doża, hija kontinwa fl-intervall ta' 24- siegħa u 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. 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'Edistride.

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

Dapagliflozin ma jikkawżax inibizzjoni ta' trasportaturi oħra ta' glukows importanti għat-trasport ta' glukows fit-tessuti periferali u huwa > 1400 darba aktar selettiv għal SGLT2 milli għal SGLT1, it-trasportatur ewlieni fl-imsaren 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 tiriżulta wkoll f'dijuresi osmotiku u żiediet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2. Żiediet fil-volum tal-awrina f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 ikkurati b'dapagliflozin 10 mg kienu sostnuti għal 12-il ġimgħa u ammontaw għal madwar 375 ml/jum. Iż-żieda fil-volum tal-awrina kienet assoċjata ma' żieda żgħira u transitorja fl-eskrezzjoni ta' sodium mal-awrina li ma kienetx assoċjata ma' bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum.

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

Effikaċja klinika u sigurtà
Tlettax-il prova klinika double-blind, randomised, ikkontrollati twettqu b' 6,362 individwu b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Edistride; 4,273 individwu f'dawn l-istudji kienu kkurati b'dapagliflozin. Tnax-il studju kellhom perijodu ta' kura li dam 24 ġimgħa, 8 estiżi fit-tul minn 24 sa 80 ġimgħa (sa' tul totali ta' studju ta' 104 ġimgħat), u studju 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 (52 %) kellhom indeboliment renali ħafif u 11 % kellhom indeboliment renali moderat. Wieħed u ħamsin fil-mija (51 %) tal-individwi kienu rġiel, 84 % kienu Bojod, 9 % kienu Ażjatiċi, 3 % kienu Suwed u 4 % kienu minn gruppi ta' razzez oħra. Tmenin fil-mija (80 %) tal-individwi kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) ≥ 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.

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'Edistride f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 mhux ikkontrollat kif jixraq. Kura ta' darba kuljum b'dapagliflozin wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) fl-HbA1c meta mqabbel mal-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-medikazzjoni studjata 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

Fi studju mhux inferjuri ta' 52-ġimgħa, kontrollat b'mod attiv (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat), Edistride kien 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)	86.28	87.74	91.02	89.23
Linja bażi (medja)	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Bidla mil-linja bażi[c]	-1.97*		-1.89*	
Differenza mill-plaċebo[c] (95 % CI)	(-2.63, -1.31)		(-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.

Glukows fil-plażma fi stat sajjem

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

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.

Piż tal-ġisem
Dapagliflozin 10 mg miżjud ma' metformin, glimepiride, metformin u sulphonylurea, sitagliptin (bi jew mingħajr metformin) jew insulina wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti tal-piż tal-ġisem wara 24 ġimgħa (p < 0.0001, Tabelli 4 u 5). Dawn l-effetti kienu sostnuti fi provi fuq perijodu itwal. Wara 48 ġimgħa, id-differenza għal dapagliflozin 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).

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'Edistride 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.

<u>*Pressjoni tad-demm*</u>
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.

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.

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

<u>*Pazjenti b'linja bażi HbA1c ≥ 9 %*</u>
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).

<u>*Popolazzjoni pedjatrika*</u>

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara assorbiment orali. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max}) is-soltu nkisbu fi żmien sagħtejn wara l-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 Edistride 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.

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 fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġietx studjata.

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, anhydrous
Crospovidone (E1202)
Silicon dioxide (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita
Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 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

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

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 GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

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

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

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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 kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' 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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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 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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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 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 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 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 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

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda 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

Edistride fih is-sustanza attiva li tissejjaħ dapagliflozin. Tagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejħu "anti-dijabetiċi orali".
- Dawn huma mediċni li jittieħdu mill-ħalq għad-dijabete
- Jaħdmu billi jbaxxu l-ammont ta' zokkor (glukows) fid-demm tiegħek.

Edistride jintuża għal tip ta' dijabete li tissejjaħ "dijabete mellitus tat-tip 2" f'pazjenti adulti (minn 18-il sena-il fuq). "Dijabete mellitus tat-tip 2" huwa tip ta' dijabete li s-soltu jibda meta tavvanza fl-età. Jekk għandek dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina jew ġismek ma jkunx kapaċi juża l-insulina li tipproduċi sew. Dan iwassal għal-livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tiegħek. Edistride jaħdem billi jneħħi z-zokkor żejjed minn ġismek permezz tal-awrina tiegħek.
- Edistride jintuża jekk id-dijabete tiegħek ma tkunx tista' tiġi ikkontrollata b'mediċini oħrajn kontra d-dijabete, id-dieta u l-eżerċizzju.
- It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tieħu Edistride waħdu jekk int intolleranti għal metformin jew flimkien ma' mediċina oħra għall-kura tad-dijabete. Din tista' tkun tittieħed mill-ħalq u/jew tista' tkun insulina li tingħata b'injezzjoni.

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

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

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

- jekk għandek “dijabete tat-tip 1” – it-tip li s-soltu tibda meta tkun għadek żgħir, u ġismek ma jgħamilx insulina.
- jekk tesperjenza telf fil-piż f’qasir żmien, 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, agħmel kuntatt ma’ tabib jew mal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta’ “ketoaċidożi dijabetika” – problema 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.
- jekk għandek problema fil-kliewi – it-tabib tiegħek jista’ jsaqsik biex tieħu mediċina differenti.
- jekk għandek problema fil-fwied – it-tabib tiegħek jista’ jibdik fuq doża aktar baxxa.
- jekk fil-passat kellek mard tal-qalb serju jew jekk tagħtek puplesija.
- jekk qed tieħu 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 **f’Mediċini oħra u Edistride.**
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta’ glukows 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 fil-parti ta’ fuq ta’ sezzjoni 4, “Effetti sekondarji li jista’ jkollu”. 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.
- jekk għandek 75 sena jew aktar m’għandekx tibda tieħu Edistride.
- jekk qed tieħu mediċina oħra għad-dijabete li fiha “pioglitazone”, m’għandekx tibda tieħu Edistride.
- jekk għandek żieda fl-ammont ta’ ċelluli ħomor tad-demm, jidher minn testijiet.

Bħal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, 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.

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.

Il-funzjoni tal-kliewi

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

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.

Tfal u adolexxenti

Edistride mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena, 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) It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tieqaf tieħu Edistride. Sinjali li jista' jkun hemm meta titlef wisq fluwidu minn ġismek huma elenkati fil-parti ta' fuq ta' sezzjoni 4 'Effetti sekondarji li jista' jkollu'.
- jekk qiegħed tieħu mediċini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-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).

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

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

tabib, spiżjar jew infermier tiegħek. B'mod partikolari, jekk qiegħed fuq dieta dijabetika għall-kontroll tal-piż, kompli segwiha 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. 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.

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

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

Dawn huma s-sinjali ta' deidrazzjoni:
  - ħalq xott ħafna jew iwaħħal, ikollok ħafna għatx
  - tħossok bi ngħas jew għajjien
  - tgħaddi ftit ilma jew ma tgħaddi xejn ilma (awrina)
  - qalb tħabbat mgħaġġel.

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

Dawn huma s-sinjali ta' infezzjoni severa fil-passaġġ tal-awrina:
  - deni u/jew degħxiet
  - sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina (tagħmel pipì)
  - uġigħ f'darek jew f'ġenbek.

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

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

- ketoaċidozi dijabetika, li rari tidher (tista' taffetwa 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
  - telf fil-piż f'qasir żmien
  - 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.

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni)

- livelli ta' zokkor fid-demm jitbaxxew (ipogliċemija) – meta tkun qed tieħu 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 (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riħa mhux normali)
- uġigħ fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew tħoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar mis-soltu
- bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xaħmijiet fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- bidliet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- tibdil fit-togħma
- sturdament

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

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

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), anhydrous lactose (ara sezzjoni 2 'Edistride fih lactose'), crospovidone (E1202), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
  - kisja tar-rita: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171),macrogol 3350, talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher 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 l-pilloli 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 GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

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

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 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

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

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

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

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

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

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

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

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

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

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

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

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

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

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

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

Opinjoni tas-CHMP

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

Konklużjoni ġenerali

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

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