

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli miksijin b'rita kannella, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, 9.5 x 20 mm ovali, b'“5/850” minquxa fuq naħa u “1067” minquxa fuq in-naħa l-oħra.

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli miksijin b'rita sofor, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, 10.5 x 21.5 mm ovali, b'“5/1000” minquxa fuq naħa u “1069” minquxa fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ebymect huwa indikat għall-kura tad-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju:

- f'pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed bid-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu
- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete f'pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed b'metformin u b'dawn il-prodotti mediċinali
- f'pazjenti li digà qegħdin jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' dapagliflozin u metformin bħala pilloli separati.

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požoloġija

*Adulti b'funzjoni renali normali (GFR ≥ 90 mL/min)*

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Kull pillola fiha doża fissa ta' dapagliflozin u metformin (ara sezzjoni 2).

*Għal pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed fuq il-monoterapija ta' metformin jew metformin f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete*

Pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed fuq metformin waħdu jew f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete għandhom jirċievu doża totali ta' kuljum ta' Ebymect ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin, flimkien mad-doża totali ta' kuljum ta' metformin, jew l-eqreb doża terapewtikament xierqa li diġà tkun qiegħda tittiehed. Meta Ebymect jintuża f'kombinazzjoni mal-insulina jew ma' sekretagoga tal-insulina bħal sulphonylurea, tista' tiġi kkunsidrata doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sulphonylurea biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

*Għal pazjenti li jaqilbu minn pilloli separati ta' dapagliflozin u metformin*

Pazjenti li jaqilbu minn pilloli separati ta' dapagliflozin (doża totali ta' kuljum ta' 10 mg) u metformin għal Ebymect għandhom jirċievu l-istess doża ta' kuljum ta' dapagliflozin u metformin li diġà tkun qiegħda tittiehed jew l-eqreb doża terapewtikament xierqa ta' metformin.

### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. Madankollu, m'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess hin. Jekk ikun kważi sar il-hin għad-doża li jmiss, id-doża maqbuża għandha tinqabeż.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti mediċinali li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tiġi evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2 – 3 dozi kuljum. Fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu riveduti qabel jiġi kkunsidrat l-bidu ta' metformin f'pazjenti b'GFR < 60 mL/min.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Ebymect, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

**Tabella 1. Doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi**

GFR mL/min	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Id-doża massima ta' kuljum hija ta' 3,000 mg. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża b'rabta mat-tnaqqis fil-funzjoni renali.	Id-doża massima ta' kuljum hija 10 mg.
45-59	Id-doża massima ta' kuljum hija 2,000 mg. Id-doża tal-bidu hija kważi nofs id-doża massima.	Id-doża massima ta' kuljum hija 10 mg.
30-44	Id-doża massima ta' kuljum hija 1,000 mg. Id-doża tal-bidu hija kważi nofs id-	Id-doża massima ta' kuljum hija 10 mg.

	doża massima.	L-effikaċja ta' dapagliflozin li tbaxxi l-glukożju hija mnaqqsa.
<30	Metformin huwa kontraindikata.	Id-doża massima ta' kuljum hija 10 mg. Minhabba esperjenza limitata, mhuxwix irrakkomandat li jinbeda t-trattament b' dapagliflozin f' pazjenti b' GFR < 25 mL/min. L-effikaċja ta' dapagliflozin li tbaxxi l-glukożju hija x'aktarx assenti.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jintuża f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

#### *Anzjani (≥ 65 sena)*

Billi metformin jiġi parzjalment eliminat mill-kliwi, u billi pazjenti akbar fl-età għandhom iktar ċans li jsofru minn indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b' kawtela iktar ma tiżdied l-età. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi huwa neċessarju sabiex jgħin fil-prevenzjoni ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin, b' mod partikolari f' pazjenti akbar fl-età (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ebymect għandu jingħata darbtejn kuljum mal-ikel biex jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi gastrointestinali assoċjati ma' metformin.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ebymect huwa kontraindikata f' pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika) (ara sezzjoni 4.4);
- stat dijabetiku ta' qabel il-koma;
- insuffiċjenza renali severa (GFR <30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2);
- kundizzjonijiet akuti li potenzjalment jistgħu jbiddu l-funzjoni tal-kliwi bħalma huma:
  - deidratazzjoni,
  - infezzjoni severa,
  - xokk;
- mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja tat-tessut bħalma huwa:
  - insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja,
  - infart mijokardijaku reċenti,
  - xokk;
- indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2);
- intossifikazzjoni akuta bl-alkohol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari hafna iżda serja, il-biċċa l-kbira ssehh ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin issehh ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-tehid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-sahha.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretici u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jiehu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demm (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/L) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

##### Funzjoni renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin li tbaxxi l-glukożju, li huwa komponent ta' dan il-prodott mediċinali, tiddependi mill-funzjoni renali, u tonqos f'pazjenti b'GFR < 45 mL/min u aktarx li tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).

Metformin jiġi eliminat mill-kliwi, u insuffiċjenza renali minn moderata għal qawwija żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara wkoll "Aċidożi lattika" f'sezzjoni 4.4). Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi vvalutata qabel ma tinbeda l-kura u regolarment wara dan (ara sezzjoni 4.2). Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR < 30 mL/min u għandu jintwaqqaf temporanjament jekk ikun hemm kundizzjonijiet li jbiddu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni renali mnaqqa f'pazjenti akbar fl-età hija frekwenti u asintomatika. Għandha tiġi eżerċitata kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliwi tista' tiġi mxekkla, pereżempju meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni jew diuretika jew meta tinbeda kura b'NSAID.

##### Użu f'pazjenti f'riskju minhabba nuqqas fil-volum u/jew pressjoni baxxa tad-demm

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, dapagliflozin iżid id-dijurezi li tista' twassal għat-tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demm li ġie osservat fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Dan jista' jkun aktar qawwi f'pazjenti b'konċentrazzjonijiet għoljin ta' glukożju fid-demm.

Għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom, it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ikkaġunat minn dapagliflozin jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti pazjenti fuq terapija kontra l-pressjoni għolja li jkollhom passat mediku ta' pressjoni tad-demm baxxa jew pazjenti akbar fl-età.

F'każ ta' kundizzjonijiet li jitfaċċaw minn żmien għal żmien li jistgħu jwasslu għal nuqqas fil-volum (eż. mard gastrointestinali), huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-istatus tal-volum (eż. eżami fiżiku,

kejl tal-pressjoni tad-demmm, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit u tal-elettroliti). Huwa rakkomandat li l-kura b'dan il-prodott mediċinali titwaqqaf temporanjament fil-każ ta' pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis fil-volum sakemm it-tnaqqis jiġi korrett (ara sezzjoni 4.8).

### Ketoaċidożi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoaċidożi dijabetika (DKA), inklużi każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrapportati, ikkurati b'inibituri ta' kotrasportatur 2 tas-sodium-glucose (SGLT2), inkluż dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-*glucose* fid-demmm, inqas minn 14 mmol/L (250 mg/dL). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'dożi oġġla ta' dapagliflozin.

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

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

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

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

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġġla 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 tehid ristrett tal-ikel jew b'deidratizzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dożi tal-insulina huma mnaqqsqa u pazjenti b'żieda fir-rekwiżiti tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurġija jew abbuż mill-alkoħol. L-inibituri SGLT2 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' Ebymect b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx determinati u Ebymect m'għandux jintuża għall-kura f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Fi studji tad-dijabete mellitus tat-tip 1, ġiet irrapportata DKA bi frekwenza komuni.

### Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

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

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

### Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

It-tnehhija tal-glukożju permezz tal-awrina tista' tiġi assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ urinarju; għaldaqstant, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju tal-kura waqt il-kura tal-pjelonefrite jew urosepsis.

### Anzjani (> 65 sena)

Pazjenti akbar fl-età jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' tnaqqis fil-volum u għandhom iżjed ċans li jiġu kkurati b'dijuretiċi.

Pazjenti akbar fl-età għandhom iktar ċans li jbatu minn indeboliment renali, u/jew li jiġu kkurati bi prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jistgħu jikkawgaw bidliet fil-funzjoni tal-kliewi bħalma huma impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin (ACE-I) u sustanzi li jimblokkaw ir-ricetturi angiotensin II ta' tip 1 (ARB). L-istess rakkomandazzjonijiet għall-funzjoni renali japplikaw għal pazjenti akbar fl-età bħal fil-każ tal-pazjenti kollha (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

### Insuffiċjenza kardijaka

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

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

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

### Eżami tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, pazjenti li jieħdu dan il-prodott mediċinali jittestjaw pożittiv għall-glukożju fl-awrina tagħhom.

### Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Metformin għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5.

### Kirurgija

Metformin għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taħt anestezija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

## Bidla fl-istat kliniku ta' pazjenti b' dijabete tat-tip 2 li diġà kienet ikkontrollata

Billi dan il-prodott mediċinali fih metformin, pazjent bid-dijabete tat-tip 2 li diġà kienet ikkontrollata tajjeb bih, li jiżviluppa anormalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (speċjalment mard vag u mard mhux ċar biżżejjed) għandu jiġi eżaminat immedjatament għal evidenza ta' ketoacidożi jew acidożi lattika. L-eżami għandu jinkludi l-elettroliti u l-ketoni fis-serum, il-glukożju fid-demm u, jekk indikat, il-livelli ta' pH, lactate, pyruvate u meformin fid-demm. Jekk isseħħ acidożi ta' forma jew ohra, il-kura għandha titwaqqaf immedjatament u jinbdew miżuri korrettivi adattati.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

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

L-għoti ta' dozi multipli ta' dapagliflozin u metformin flimkien ma jbiddux b' mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' dapagliflozin jew ta' metformin f'individwi b'saħħithom.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni bi Ebymect. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali.

### Dapagliflozin

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### *Dijuretici*

Dan il-prodott mediċinali jista' jkattar l-effett diuretiku ta' thiazide u diuretici loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni tad-demm baxxa (ara sezzjoni 4.4).

##### *Insulina u segretagogi tal-insulina*

L-insulina u s-segretagogi tal-insulina, bħalma huma sulphonylureas, jikkagunaw l-ipoglicemija. Għaldaqstant, doża inqas ta' insulina jew ta' segretagogu tal-insulina tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija meta użati flimkien ma' dapagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Il-metaboliżmu ta' dapagliflozin jsir primarjament permezz tal-konjugazzjoni ma' glucuronide medjata b'UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la impedixxa cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għalhekk, dan il-prodott mediċinali mhuwiex mistenni li jbiddu it-tneħħija metabolika ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma metabolizzati b'dawn l-enzimi.

#### L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq dapagliflozin

Studji dwar l-interazzjoni li saru fuq individwi b'saħħithom, prinċipalment bl-użu ta' disinn ta' doża waħda, jissuggerixxu li l-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma titbiddilx b'pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, jew simvastatin.

Wara l-għoti ta' dapagliflozin flimkien ma' rifampicin (induttur ta' diversi trasportaturi attivi u enzimi li jaħdmu fil-metaboliżmu tal-mediċini) ġie osservat tnaqqis ta' 22% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin (AUC), imma mingħajr effett kliniku sinifikanti fuq it-tneħħija tal-glukożju fl-awrina f'24 siegħa. Ma huwa rrakkomandat ebda aġġustament. Mhuwiex mistenni xi effett kliniku rilevanti b'induttori oħrajn (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).



Wara l-ġhoti ta' dapagliflozin flimkien ma' mefenamic acid (impeditur ta' UGT1A9), ġiet innotata żieda ta' 55% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin, imma mingħajr effett kliniku sinifikanti fuq it-tneħħija tal-glukożju fl-awrina f'24 siegħa. Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament fid-doża.

#### L-effett ta' dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fi studji dwar l-interazzjoni li saru fuq individwi b'saħħithom, prinċipalment bl-użu ta' disinn ta' doża waħda, dapagliflozin ma biddilx il-farmakokinetika ta' pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (sostrat ta' P-gp) jew warfarin (S-warfarin, sostrat ta' CYP2C9), jew l-effetti antikoagulanti ta' warfarin kif imkejlin mill-INR. Il-kombinazzjoni ta' doża waħda ta' 20 mg ta' dapagliflozin u simvastatin (sostrat ta' CYP3A4) irriżultat f'żieda ta' 19% fl-AUC ta' simvastatin u 31% fl-AUC ta' simvastatin acid. Iż-żieda fl-esponimenti ta' simvastatin u simvastatin acid mhijjex meqjusa klinikament rilevanti.

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjoni saru biss fuq adulti.

#### Metformin

##### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Sustanzi katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija mit-tubuli tal-kliwi (eż. cimetidine) jistgħu jinteraġixxu ma' metformin billi jikkompetu għal sistemi komuni ta' trasport tubulari renali. Studju li sar fuq seba' voluntieri normali b'saħħithom wera li cimetidine, mogħti f'doži ta' 400 mg darbtejn kuljum, zied l-esponiment sistemiku (AUC) ta' metformin b'50% u  $C_{max}$  b'81%. Għaldaqstant, meta jingħataw fl-istess hin prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija mit-tubuli tal-kliwi, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża skont il-pożoloġija rakkomandata u tibdil fil-kura dijabetika.

##### Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum tal-alkoħol u ta' prodotti mediċinali li fihom l-alkoħol.

##### Sustanzi ta' kuntrast bil-jodju

L-ġhoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mis-sustanzi ta' kuntrast, li jwassal għall-akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Metformin irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Tahlita li tirrikjedi prekawzjonijiet għall-użu

Il-glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali), l-agonisti beta-2, u d-dijuretici għandhom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jiġi infurmat u għandu jsir monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukożju fid-demm, speċjalment fil-bidu tal-kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk ikun meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali li jbaxxi l-glukożju għandha tiġi aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u malli jitwaqqaf.

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod ħażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidozi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretici, speċjalment diuretici loop. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

### L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina, bħas-sulphonylureas, jikkawżaw l-ipoglicemija. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagogu tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintuża flimkien ma' metformin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemm ebda taġġir dwar l-użu ta' Ebymect jew dapagliflozin f'nisa tqal. Studji fuq firien ikkurati b'dapagliflozin urew effett tossiku fl-iżvilupp tal-kliwi fil-perjodu ta' żmien li jikkorrispondi mat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala umana (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-użu ta' dan il-prodott mediċinali matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala mhuwiex irrakkomandat. Ammont limitat ta' taġġir mill-użu ta' metformin f'nisa tqal ma jindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet kongenitali. Studji dwar metformin fl-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara fir-rigward tat-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Meta l-pazjenta tippjana li tinqabad tqala, u waqt it-tqala, huwa rakkomandat li d-dijabete ma tiġix ikkontrollata b'dan il-prodott mediċinali, iżda tintuża l-insulina biex il-livelli tal-glukożju fid-demm jinżammu kemm jista' jkun qrib in-normal, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' malformazzjonijiet tal-fetu assoċjati ma' livelli abnormali ta' glukożju fid-demm.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jew dapagliflozin (u/jew il-metaboliti tiegħu) jiġux eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-taġġir farmakodinamiku/tossikoloġiku disponibbli fl-annimali wera t-tneħħija ta' dapagliflozin/metaboliti mal-ħalib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh li treddiġh (ara sezzjoni 5.3). Metformin jiġi eliminat f'ammonti żgħar fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż xi riskju għat-trabi tat-twelid / tfal żgħar .

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

### Fertilità

L-effett ta' dan il-prodott mediċinali jew dapagliflozin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. F'firien irġiel u nisa, dapagliflozin ma wera ebda effett fuq il-fertilità fi kwalunkwe doża li ġiet ittestjata. Għal metformin, studji fl-annimali ma wrewx tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

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

Dapagliflozin jew metformin ma għandhomx influwenza, jew għandhom influwenza negligibbli, fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissijin dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta dan il-prodott mediċinali jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju li huma magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija u li l-isturdament huwa reazzjoni avversa osservata b'dapagliflozin (ara sezzjoni 4.8).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Intwera li Ebymect huwa bijoekwivalenti għal dapagliflozin u metformin amministrati flimkien (ara sezzjoni 5.2). Ma saret ebda prova klinika terapewtika bil-pilloli Ebymect.

##### Dapagliflozin flimkien ma' metformin

###### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'analizi ta' 5 studji kkontrollati bi placebo dwar dapagliflozin miżjud ma' metformin, ir-riżultati ta' sigurtà kienu simili għal dawk tal-analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' 13-il studju dwar dapagliflozin kkontrollati bi placebo (ara Dapagliflozin, *Sommarju tal-profil ta' sigurtà* hawn taħt). Ma ġewx identifikati reazzjonijiet avversi għall-grupp ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin meta mqabblin ma' dawk irrapportati għall-komponenti individwali. Fl-analizi miġbura separata dwar dapagliflozin bhala zieda ma' metformin, 623 individwu ġew ittrattati b'10 mg dapagliflozin bhala zieda ma' metformin u 523 ġew ittrattati bi placebo ma' metformin.

##### Dapagliflozin

###### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Il-valutazzjoni primarja tas-sigurtà u t-tollerabbiltà saret f'analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' 13-il studju kkontrollati bi placebo bi 2,360 individwu kkurati b'10 mg dapagliflozin u 2,295 ittrattati bi placebo.

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

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

##### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati fl-istudji kliniċi ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin kkontrollati bi placebo, fl-istudji kliniċi ta' dapagliflozin u fl-istudji kliniċi ta' metformin, u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ebda waħda minnhom ma nstabt li kellha x'taqsam mad-doża. Ir-reazzjonijiet avversi mnizzlin hawn taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 2. Reazzjonijiet avversi**

<b>Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Rari hafna</b>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati <sup>*,b,c</sup> Infezzjoni fil-passaġġ urinarju <sup>*,b,d</sup>	Infezzjoni fungali <sup>**</sup>		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier) <sup>b,k</sup>
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta użat ma' SU jew mal-insulina) <sup>b</sup>		Tnaqqis fil-volum <sup>b,e</sup> Għatx <sup>**</sup>	Ketoaċidożi dijabetika <sup>b</sup> <sup>k,l</sup>	Aċidożi lattika Defiċjenza ta' vitamina B12 <sup>a,h</sup>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-toġhma <sup>a</sup> Sturdament			
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastrointestinali <sup>a,i</sup>		Stitikezza <sup>**</sup> Ħalq xott <sup>**</sup>		
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					Disturbi fil-funzjoni tal-fwied <sup>a</sup> Epatite <sup>a</sup>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Raxx <sup>m</sup>			Urtikarja <sup>a</sup> Eritema <sup>a</sup> Prurite <sup>a</sup>
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		Uġiġħ fid-dahar <sup>*</sup>			
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja <sup>*,f</sup>	Nokturja <sup>**</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaġinali <sup>**</sup> Prurite ġenitali <sup>**</sup>		
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit <sup>g</sup> Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi waqt il-kura inizjali <sup>b</sup> Dislipidemja <sup>j</sup>	Żieda tal-kreatinina fid-demm waqt il-kura inizjali <sup>*,b</sup> Żieda tal-urea fid-demm <sup>**</sup> Tnaqqis fil-piż <sup>**</sup>		

Il-kategoriji tar-reazzjonijiet avversi u tal-frekwenza għal metformin huma bbażati fuq informazzjoni mis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-prodott ta' metformin disponibbli fl-Unjoni Ewropea.

<sup>b</sup>Ara s-subsezzjoni korrispondenti hawn taht għal iktar informazzjoni.

<sup>c</sup>Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati jinkludu, eż. it-termini ppreferuti predefiniti: infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni vaġinali, balanite, infezzjoni fungali ġenitali, kandidjaži vulvovaginali, vulvovaginite, balanite candida, kandidjaži ġenitali, infezzjoni ġenitali, infezzjoni ġenitali fl-irġiel, infezzjoni fil-pene, vulvite, vaginite batterjali, axxessi vulvali.

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

<sup>e</sup>Tnaqqis fil-volum jinkludi, eż. it-termini ppreferuti predefiniti: deidratazzjoni, ipovolemija, pressjoni baxxa.

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

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

<sup>h</sup>Il-kura fit-tul b' metformin ġiet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza klinikament sinifikanti tal-vitamina B12 (eż. anemija megaloblastika).

<sup>i</sup>Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea, uġiġh addominali u nuqqas ta' aptit isehħu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tal-każi jitfejqu spontanament.

<sup>j</sup>Il-bidla medja perċentwali mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' placebo, rispettivament, kienet:

kolesterol totali 2.5% kontra 0.0%; kolesterol HDL 6.0% kontra 2.7%; kolesterol LDL 2.9% kontra -1.0%; trigliceridi -2.7% kontra -0.7%.

<sup>k</sup> Ara sezzjoni 4.4.

<sup>l</sup>Irrappurtata fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (DECLARE). Il-frekwenza hija bbażata fuq rata annwali.

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

<sup>n</sup>Irrapportati f'≥ 2 % tal-individwi u ≥ 1% aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo.

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

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Dapagliflozin flimkien ma' metformin Ipgliċemija

Fi studji b' dapagliflozin f'kombinazzjoni ta' žieda ma' metformin, ġew irrapportati episodji ta' ipogliċemija minuri fi frekwenzi simili għal tal-grupp ikkurat b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin (6.9%) u fil-grupp tal-placebo flimkien ma' metformin (5.5%). Ma ġewx irrapportati avvenimenti ta' ipogliċemija maġġuri. Saru osservazzjonijiet simili għall-kombinazzjoni ta' dapagliflozin ma' metformin f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement b'din il-medicina.

F'żieda għal studju ta' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimgħa, ġew irrapportati episodji ta' ipogliċemija minuri fi 12.8% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u metformin u sulphonylurea u fi 3.7% tal-individwi li rċievew placebo u metformin u sulphonylurea. Ma ġie rrapportat ebda avveniment ta' ipogliċemija maġġuri.

### Dapagliflozin

#### Vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali kienu rrapportati f'5.5% u f'0.6% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Fil-parti l-kbira, l-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati, u l-individwi kellhom rispons għal kors tal-bidu b'kura standard u rarament wasslu għat-twaqqif mill-kura b'dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-

nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u placebo, rispettivament), u individwi li kellhom dawn l-infezzjonijiet fil-passat kellhom aktar probabilita' li jerġgħu jkollhom infezzjoni.

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

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

#### *Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)*

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

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

#### *Ipoglicemija*

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-tip ta' terapija ta' sfond użata f'kull studju.

Għal studji dwar dapagliflozin bħala żieda ma' metformin jew bħala żieda ma' sitagliptin (b'metformin jew minghajru), il-frekwenza ta' episodji ta' ipoglicemija minuri kienet simili (< 5%) bejn il-gruppi ta' kura, inkluż il-placebo sa 102 ġimghat ta' kura. Fl-istudji kollha, avvenimenti ta' ipoglicemija maġġuri ma kinux komuni u kienu paragonabbli bejn il-gruppi kkurati b'dapagliflozin jew bi placebo. Fi studju b'terapija ta' żieda bl-insulina, ġew osservati rati oġhla ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.5).

Fi studju dwar żieda mal-insulina sa 104 ġimghat, ġew irrapportati episodji maġġuri ta' ipoglicemija f'0.5% u 1.0% tal-individwi f'10 mg dapagliflozin flimkien mal-insulina fil-ġimghat 24 u 104, rispettivament, u f'0.5% tal-individwi ttrattati bi gruppi ta' placebo flimkien mal-insulina fil-ġimghat 24 u 104. Fil-ġimghat 24 u 104, ġew irrapportati episodji ta' ipoglicemija minuri, rispettivament, f'40.3% u fi 53.1% tal-individwi li rċewew 10 mg dapagliflozin flimkien mal-insulina u f'34.0% u f'41.6% tal-pazjenti li rċewew placebo flimkien mal-insulina.

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

#### *Tnaqqis fil-volum*

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, ġew irrapportati reazzjonijiet li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum (inklużi, rapporti ta' idratazzjoni, ipovolemija jew pressjoni baxxa) f'1.1% u 0.7% tal-pazjenti li rċewew 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament; reazzjonijiet serji seħhew f'< 0.2% tal-pazjenti mqassmin bejn 10 mg dapagliflozin u placebo (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju DECLARE, in-numri ta' pazjenti b'avvenimenti li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura: 213 (2.5%) u 207 (2.4%) fil-gruppi ta' dapagliflozin u placebo, rispettivament. Ġew irrappurtati avvenimenti avversi serji f'81 (0.9%) u 70 (0.8%) fil-grupp ta' dapagliflozin u placebo, rispettivament. L-avvenimenti kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura fost is-sottogruppi ta' età, użu dijuretiku, pressjoni tad-demmi u użu ta' ACE-I/ARB. F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi, kien hemm 19-il avveniment ta' avvenimenti avversi serji li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum fil-grupp ta' dapagliflozin u 13-il avveniment fil-grupp ta' placebo.

### *Ketoacidoži dijabetika*

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

### *Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju*

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, l-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti għal dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo (4.7% kontra 3.5%, rispettivament; ara sezzjoni 4.4). Ħafna mill-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati, u l-pazjenti rrispondew għal kors inizjali ta' kura standard u rarament wasslu f'waqfien mill-kura b'dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa, u individwi b'passat mediku preċedenti ta' mard kellhom iktar ċans ta' infezzjoni li tirrepeti ruhha.

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

### *Żieda fil-kreatinina*

Reazzjonijiet avversi relatati ma' żieda fil-kreatinina ġew raggruppati (eż. tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi, indeboliment renali, żieda tal-kreatinina fid-demem u rata mnaqqa ta' filtrazzjoni glomerulari). Dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat fi 3.2% u f'1.8% tal-pazjenti li rċevew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. F'pazjenti b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif (eGFR tal-linja bażi  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f'1.3% u 0.8% tal-pazjenti li rċevew dapagliflozin 10 mg u placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f'pazjenti b'eGFR tal-linja bażi  $\geq 30$  u  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (18.5% dapagliflozin 10 mg vs 9.3% placebo).

Fl-istudju DECLARE, inkluż pazjenti anzjani u pazjenti b'indeboliment renali (eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), l-eGFR naqset maż-żmien fiż-żewġ gruppi ta' kura. Wara sena, l-l-eGFR medja kienet ftit aktar baxxa, u wara 4 snin, l-eGFR medja kienet ftit oġhla fil-grupp ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

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

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

It-tnehhija ta' dapagliflozin bl-omodijalizi ma ġietx studjata. L-aktar metodu effettiv biex jitnehhew metformin u l-lactate huwa l-omodijalizi.

## Dapagliflozin

Dapagliflozin ma weriex tossicità f'individwi b'saħħithom f'doži singoli orali sa 500 mg (50 darba iktar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin). Dawn l-individwi kellhom il-glukożju perċepibbli fl-awrina għal perjodu ta' żmien relatat mad-doża (mill-inqas 5 jjiem għad-doża ta' 500 mg), mingħajr rapporti ta' deidratazzjoni, pressjoni baxxa jew żbilanċ fl-elettroliti, u mingħajr effett klinikament sinifikanti fuq l-intervall QTc. L-inċidenza tal-ipoglicemija kienet simili għal ta' placebo. Fi studji kliniċi li fihom ingħatat doża kuljum sa 100 mg (10 darbiet iktar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin) għal ġimagħtejn lil individwi b'saħħithom u lil individwi b'dijabete tat-tip 2, l-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ftit oġġla minn placebo u ma kinitx relatata mad-doża. Ir-rati ta' avvenimenti avversi, inklużi d-deidratazzjoni u l-pressjoni baxxa, kienu simili għal placebo, u ma kienx hemm bidliet klinikament sinifikanti relatati mad-doża fil-parametri tal-laboratorju, inklużi l-elettroliti fis-serum u l-bijomarkaturi tal-funzjoni renali.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura ta' appoġġ adatta skont ma jitlob l-istat kliniku tal-pazjent.

## Metformin

L-ipoglicemija ma dehritx b'doži ta' metformin sa 85 g, għalkemm seħhet aċidozi lattika f'tali ċirkostanzi. Doża eċċessiva għolja jew riskji konkomitanti ta' metformin jistgħu jwasslu għal aċidozi lattika. L-aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi trattata l-isptar (ara sezzjoni 4.4). L-aktar metodu effettiv biex jitneħħa l-lactate u metformin huwa l-emosodialiżi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu l-glukożju fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD15

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ebymect jgħaqqad żewġ prodotti mediċinali għal kontra l-iperglicemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti u kumplementari biex itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2: dapagliflozin, impeditur ta' SGLT2, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi biguanide.

#### Dapagliflozin

Dapagliflozin huwa impeditur qawwi hafna ( $K_i$ : 0.55 nM), selettiv u riversibbli, ta' SGLT2.

L-inibizzjoni ta' SGLT2 b'dapagliflozin tnaqqas ir-riassorbiment tal-glukożju mill-filtrat tal-glomeruli fit-tubuli renali prossimali bi tnaqqis konkomitanti fir-riassorbiment tas-sodju li jwassal għat-tneħħija tal-glukożju fl-awrina u dijurezi osmotika. Dapagliflozin, għalhekk, iżid it-twassil tas-sodju fit-tubulu distali li jżid ir-rispons tubuloglomerulari u jnaqqas il-pressjoni intraglomerulari. Dan flimkien ma' dijurezi osmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, fil-pressjoni tad-demm imnaqqsa, u fit-tagħbija ta' qabel kif ukoll fit-tagħbija ta' wara aktar baxxi, li jista' jkollhom effetti ta' benefiċċju fuq ir-rimudellar kardijaku u jippreservaw il-funzjoni renali. Effetti oħra jinkludu żieda fl-ematokrit u tnaqqis fil-piż. Il-benefiċċji kardijaċi u renali ta' dapagliflozin mhumiex dipendenti biss fuq l-effett li jbaxxi l-glukożju fid-demm.

Dapagliflozin itejjeb il-livelli tal-glukożju fil-plasma kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas ir-riassorbiment renali tal-glukożju u jwassal għat-tneħħija tal-glukożju mal-awrina. Din it-tneħħija tal-glukożju (effett glukuretiku) tiġi osservata wara l-ewwel doża, tibqa' għaddejja matul l-intervall ta' 24 siegħa fid-doża, u tinżamm matul il-kura. L-ammont ta' glukożju mneħħi permezz tal-



kliewi bis-saħħa ta' dan il-mekkanizmu jiddependi fuq il-koncentrazzjoni tal-glukożju fid-demm u fuq il-GFR. Għalhekk, f'individwi b'glukożju fid-demm normali, dapagliflozin għandu tendenza baxxa li jikkawża ipoglicemija. Dapagliflozin ma jxekklix il-produzzjoni endoġena normali tal-glukożju bħala rispons għall-ipoglicemija. Dapagliflozin jaġixxi indipendentament mit-tnixxija tal-insulina u mill-azzjoni tal-insulina. Gie osservat titjib fil-mudell omeostatiku ta' valutazzjoni għall-funzjoni taċ-ċelluli beta (HOMA beta-cell) fi studji kliniċi b'dapagliflozin.

L-SGLT2 huwa espress b'mod selettiv fil-kliewi. Dapagliflozin ma jimpedixxix trasportaturi oħrajn tal-glukożju li huma importanti għat-trasport tal-glukożju f'tessuti periferali u huwa > 1,400 darba iktar selettiv għal SGLT2 milli għal SGLT1, it-trasportatur ewlieni fil-musrana li huwa responsabbli għall-assorbiment tal-glukożju.

### Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti għal kontra l-iperglicemija, li jbaxxi l-glukożju fil-plażma kemm fuq livell bażali kif ukoll wara l-ikel. Ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina u għalhekk ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tliet mekkaniżmi:

- bit-tnaqqis tal-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jimpedixxi l-glukoneoġenesi u l-glikoġenoliżi;
- billi jżid bi ftit is-sensittività għall-insulina, u b'hekk itejjeb it-tehid u l-użu periferiku tal-glukożju fil-muskoli;
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

Metformin jstimula s-sinteżi tal-glikoġen intraċellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport minn ġol-membrana ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi tal-glukożju (GLUT-1 u GLUT-4).

### Effetti farmakodinamiċi

#### Dapagliflozin

Ġew osservati żidiet fl-ammont ta' glukożju mneħhi mal-awrina f'individwi b'saħħithom u f'individwi bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 wara l-għoti ta' dapagliflozin. Bejn wieħed u ieħor tneħhew 70 g ta' glukożju mal-awrina kuljum (korrispondenti għal 280 kcal kuljum) b'doża ta' 10 mg dapagliflozin kuljum f'pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Dehret evidenza ta' tneħhija sostnuta ta' glukożju f'individwi bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 li ngħataw 10 mg dapagliflozin kuljum sa żmien sentejn.

It-tneħhija tal-glukożju mal-awrina b'dapagliflozin twassal ukoll għal dijurezi ożmotika u żidiet fil-volum tal-awrina f'pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2. Iż-żidiet fil-volum tal-awrina f'pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 li ġew ittrattati b'10 mg dapagliflozin kienu sostnuti wara 12-il ġimgħa u kienu jammontaw għal madwar 375 mL kuljum. Iż-żieda fil-volum tal-awrina kienet assoċjata ma' żieda ċkejna u temporanja fit-tneħhija tas-sodju urinarju li ma kinitx assoċjata ma' bidliet fil-koncentrazzjonijiet tas-sodju fis-serum.

It-tneħhija tal-uric acid mal-awrina żdiedet ukoll b'mod temporanju (għal 3-7 ijiem) u kienet imsieħba minn tnaqqis sostnut fil-koncentrazzjoni tal-uric acid fis-serum. Wara 24 ġimgħa, it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-uric acid fis-serum kienu jvarjaw minn -48.3 sa -18.3 micromoles/L (-0.87 sa -0.33 mg/dL).

Ġiet ipparagunata l-farmakodinamika ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum u ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum f'individwi b'saħħithom. L-inibizzjoni ta' stat fiss tar-riassorbiment renali tal-glukożju u l-ammont ta' tneħhija ta' glukożju mal-awrina matul perjodu ta' 24 siegħa kienu l-istess għaž-żewġ korsijiet ta' doži.

### Metformin

Indipendentament mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi fil-bnedmin. Dan intwera b' dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati fuq perjodi medji jew fit-tul: metformin inaqqas il-kolesterol totali, il-kolesterol LDL u l-livelli ta' trigliceridi.

Fl-istudji kliniċi, l-użu ta' metformin kien assoċjat jew ma' piż stabbli tal-gisem jew ma' telf modest fil-piż.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Kemm it-titjib tal-kontroll glicemiku kif ukoll it-tnaqqis tal-morbidità kardjovaskulari u tal-mortalità huma parti integrali tal-kura tad-dijabete tat-tip 2.

L-ghoti ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin gie studjat f'individwi, b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat fuq dieta u eżerċizzju wahidhom, u f'individwi mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq metformin wahdu jew f'taħlita ma' impeditur DPP-4 (sitagliptin), sulphonylurea jew mal-insulina. Il-kura b'dapagliflozin flimkien ma' metformin fid-dozi kollha pproduċiet titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti f'HbA1c u fil-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (FPG) meta mqabbla mal-kontroll. L-effetti glicemiċi klinikament rilevanti kienu sostnuti f'estensjonijiet fit-tul sa 104 ġimgħat. Deher tnaqqis fl-HbA1c fis-sottogruppi kollha inklużi s-sess, l-età, ir-razza, it-tul ta' żmien tal-marda, u l-linja bażi tal-indiċi tal-massa tal-gisem (BMI). Barra minn hekk, fil-24 ġimgħa, deher titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-bidliet medji fil-piż tal-gisem mil-linja bażi b'kuri ta' kombinazzjoni ta' dapagliflozin u metformin meta mqabblin mal-kontroll. It-tnaqqis fil-piż tal-gisem kien sostnut f'estensjonijiet fit-tul sa 208 ġimgħat. Barra minn hekk, il-kura darbtejn kuljum b'dapagliflozin bhala zieda ma' metformin intweriet li hija effettiva u sigura f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Fl-istudju DECLARE, dapagliflozin bhala zieda ma' terapija ta' kura standard naqqas l-avvenimenti kardjovaskulari u renali f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2.

### Kontroll glicemiku

#### *Terapija kkombinata miżjuda*

Fi studju kkontrollat attivament ta' nuqqas ta' inferjorità fuq 52 ġimgħa (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimgħa u 104 ġimgħat), 10 mg dapagliflozin ġew evalwati bhala terapija miżjuda ma' metformin meta mqabbla ma' sulphonylurea (glipizide) bhala terapija miżjuda ma' metformin f'pazjenti b'kontroll glicemiku mhux adegwat ( $HbA1c > 6.5\%$  u  $\leq 10\%$ ). Ir-riżultati wrew tnaqqis medju simili fl-HbA1c mil-linja bażi sat-52 ġimgħa, meta mqabbel ma' glipizide, u b'hekk urew nuqqas ta' inferjorità (Tabella 3). F'ġimgħa 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fl-HbA1c kienet ta' -0.32 % għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide, rispettivament. Fil-ġimgħa 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c kien ta' -0.10% għal dapagliflozin u ta' 0.20% għal glipizide, rispettivament. Fil-ġimgħat 52, 104 u 208, proporzjon ferm aktar baxx ta' individwi mill-grupp ikkurat b'dapagliflozin (3.5%, 4.3% u 5.0% rispettivament) esperjenza mill-inqas avveniment wiehed ta' ipoglicemija meta mqabbel mal-grupp ikkurat bi glipizide (40.8%, 47% u 50.0% rispettivament). Il-proporzjon ta' pazjenti li kien baqa' fl-istudju fil-ġimgħa 104 u fil-ġimgħa 208 kien ta' 56.2% u 39.7% għall-grupp ikkurat b'dapagliflozin u ta' 50.0% u 34.6% għall-grupp ikkurat bi glipizide.

**Tabella 3. Riżultati fil-ġimgha 52 (LOCF<sup>a</sup>) fi studju kkontrollat attivament li jqabbel dapagliflozin ma' glipizide bhala zieda ma' metformin**

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

<sup>a</sup>LOCF: L-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem

<sup>b</sup>Pazjenti magħżula fuq bażi każwali u ttrattati, bil-kejl tal-effikaċja tal-linja bażi u l-kejl tal-effikaċja ta' mill-inqas 1 wara l-linja bażi

<sup>c</sup>Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

\* valur-p < 0.0001

Dapagliflozin bhala zieda jew ma' metformin wahdu, jew ma' metformin f'tahlita ma' sitagliptin, sulphonylurea jew insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin) wassal għal tnaqqis medju statistikament sinifikanti fl-HbA1c fl-24 ġimgha meta mqabbel ma' individwi li rċevew plaċebo (p < 0.0001; Tabelli 4, 5 u 6). 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum ipprova tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c fis-16-il ġimgha meta mqabbel ma' individwi li rċevew plaċebo (p < 0.0001; Tabella 4).

It-tnaqqis fl-HbA1c osservat fil-ġimgha 24 kien sostnut fl-istudji dwar kombinazzjonijiet miżjuda. Fl-istudju dwar iż-zieda ma' metformin, it-tnaqqis fl-HbA1c kien sostnut sal-ġimgha 102 (bidla medja aġġustata ta' -0.78% u 0.02% mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin u plaċebo, rispettivament). Fil-ġimgha 48 għal metformin flimkien ma' sitagliptin, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin u plaċebo kienet ta' -0.44% u 0.15%, rispettivament. Fil-ġimgha 104 għall-insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin), it-tnaqqis fl-HbA1c kien ta' bidla medja aġġustata ta' -0.71% u -0.06% mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin u plaċebo, rispettivament. Fil-ġimghat 48 u 104, id-doża tal-insulina baqgħet stabbli meta mqabbla mal-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'10 mg dapagliflozin f'doża medja ta' 76 IU kuljum. Fil-grupp tal-plaċebo kien hemm zieda ta' 10.5 IU kuljum u 18.3 IU kuljum mil-linja bażi (doża medja ta' 84 u 92 IU kuljum) fil-ġimghat 48 u 104, rispettivament. Il-proporzjon tal-pazjenti li kienu baqgħu fl-istudju fil-ġimgha 104 kien ta' 72.4% għall-grupp ittrattat b'10 mg dapagliflozin u ta' 54.8% għall-grupp tal-plaċebo.

F'analizi separata ta' individwi fuq l-insulina flimkien ma' metformin, deher tnaqqis simili fl-HbA1c għal dak li deher fil-popolazzjoni totali tal-istudju f'pazjenti ttrattati b'dapagliflozin mal-insulina flimkien ma' metformin. Fil-ġimgha 24, il-bidla fl-HbA1c mil-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'dapagliflozin flimkien ma' insulina bil-metformin kienet ta' -0.93%.

**Tabella 4. Riżultati ta' studji kkontrollati bi placebo (LOCF<sup>a</sup>) sa 24 ġimgha ta' dapagliflozin f'kombinazzjoni miżjuda ma' metformin jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin**

N <sup>c</sup>	Kumbinazzjoni miżjuda					
	Metformin <sup>1</sup>		Metformin <sup>1, b</sup>		Metformin <sup>1</sup> + sitagliptin <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Linja bażi (medja)	7.92	8.11	7.79	7.94	7.80	7.87
Bidla mil-linja bażi <sup>d</sup>	-0.84	-0.30	-0.65	-0.30	-0.43	-0.02
Differenza mill-placebo <sup>d</sup> (95% CI)	-0.54* (-0.74, -0.34)		-0.35* (-0.52, -0.18)		-0.40* (-0.58, -0.23)	
<b>Individwi (%) li kisbu: HbA1c &lt; 7%</b>						
Aġġustat għal- linja bażi	40.6**	25.9	38.2** (N=90)	21.4 (N=87)		
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>						
Linja bażi (medja)	86.28	87.74	93.62	88.82	93.95	94.17
Bidla mil-linja bażi <sup>d</sup>	-2.86	-0.89	-2.74	-0.86	-2.35	-0.47
Differenza mill-placebo <sup>d</sup> (95% CI)	-1.97* (-2.63, -1.31)		-1.88*** (-2.52, -1.24)		-1.87* (-2.61, -1.13)	

Taqsiriet: QD: darba kuljum; BID: darbtejn kuljum

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg kuljum

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

<sup>a</sup>LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ fil-każ ta' pazjenti salvati) miġjuba 'l quddiem

<sup>b</sup>Studju fuq 16-il ġimgha kkontrollat bi placebo

<sup>c</sup>L-individwi kollha magħzula b'mod każwali li hadu mill-inqas doża waħda ta' prodott mediċinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir

<sup>d</sup>Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

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

\*\*\* Il-bidla perċentwali fil-piż tal-ġisem kienet analizzata bħala riżultat aħħari sekondarju ewlieni (p < 0.0001); il-bidla assoluta fil-piż tal-ġisem (f'kg) ġiet analizzata b'valur-p nominali (p < 0.0001).

**Tabella 5. Riżultati ta' studju kkontrollat bi plaċebo ta' 24 ġimgha ta' dapagliflozin f'kombinazzjoni miżjuda ma' metformin u sulphonylurea**

	Kombinazzjoni miżjuda	
	Dapagliflozin 10 mg	Sulphonylurea + metformin <sup>1</sup> Plaċebo
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Linja bażi (medja)	8.08	8.24
Bidla mil-Linja Bażi <sup>c</sup>	-0.86	-0.17
Differenza minn Plaċebo <sup>c</sup> (95% CI)	-0.69* (-0.89, -0.49)	
<b>Individwi (%) li kisbu: HbA1c &lt; 7%</b>		
Aġġustat għal-linja bażi	31.8*	11.1
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi (medja)	88.57	90.07
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-2.65	-0.58
Differenza minn Plaċebo <sup>c</sup> (95% CI)	-2.07* (-2.79, -1.35)	

<sup>1</sup>Metformin (formulazzjonijiet ta' rilaxx immedjat jew estiż) ≥1500 mg/kuljum flimkien ma' doża massima ttollerata, li għandha tkun għallinqas nofs id-doża massima, ta' sulphonylurea għal mill-inqas 8 ġimghat qabel ir-reġistrazzjoni.

<sup>a</sup>Pazjenti randomizzati u kkurati b'linja bażi u għallinqas 1 kejl tal-effikaċja ta' wara l-linja bażi.

<sup>b</sup>HbA1c analizzat permezz ta' LRM (Analiżi tal-kejl ripetut longitudinali)

<sup>c</sup>Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

\* valur-p < 0.0001 kontra plaċebo + prodott(i) mediċinali orali li jbaxxi(u) l-glukożju

**Tabella 6. Ir-rizultati fil-ġimgha 24 (LOCF<sup>a</sup>) fi studju kkontrollat bi placebo dwar dapagliflozin f'kombinazzjoni mal-insulina (wehidha jew ma' prodotti mediċinali orali li jibaxxu l-glukożju, inkluż metformin)**

<b>Parametru</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Linja bażi (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-0.90	-0.30
Differenza mill-placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-1.67	0.02
Differenza mill-placebo <sup>c</sup> (9 % CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
<b>Doża medja ta' insulina kuljum (IU)<sup>1</sup></b>		
Linja bażi (medja)	77.96	73.96
Bidla mil-linja bażi <sup>c</sup>	-1.16	5.08
Differenza mill-placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Individwi bi tnaqqis medju fid-doża tal-insulina ta' mill- inqas 10% kuljum (%)	19.7**	11.0

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulina	Plaċebo + insulina
	± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju <sup>2</sup>	± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju <sup>2</sup>

<sup>a</sup>LOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel id-data jew dakinhar tal-ewwel żieda fid-doża tal-insulina, jekk meħtiegħ) miġjuba 'l quddiem

<sup>b</sup>L-individwi kollha magħżula b' mod każwali li hadu mill-inqas doża waħda ta' prodott mediċinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir

<sup>c</sup>Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi u l-preżenza ta' prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukożju

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

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

<sup>1</sup>Żieda fid-doża tal-insulina (inkluż insulina li taħdem għal żmien qasir, intermedja jew bażali) kienet permessa biss jekk il-pazjenti kienu jissodisfaw il-kriterji FPG definiti minn qabel

<sup>2</sup>Hamsin fil-mija tal-pazjenti kienu fuq monoterapija bl-insulina fil-linja bażi; 50 % kienu fuq prodott jew żewġ prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju miżjuda mal-insulina: Minn dan il-grupp tal-aħħar, 80 % kienu fuq metformin waħdu, 12 % kienu fuq terapija ta' metformin flimkien ma' sulphonylurea, u l-bqija kienu fuq prodotti mediċinali orali oħrajn li jbaxxu l-glukożju.

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

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

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

**Tabella 7. Riżultati f' ġimgħa 24 (LOCF<sup>a</sup>) fi studju kkontrollat b' mod attiv ta' terapija kkombinata ta' dapagliflozin u metformin f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement**

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

<sup>a</sup>LOCF: l-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għall-pazjenti salvati) miġjuba minn qabel.

<sup>b</sup>Il-pazjenti randomizzati kollha li hadu tal-inqas doża waħda ta' medikazzjoni tal-istudju double-blind matul il-perjodu double-blind fil-qosor.

<sup>c</sup>Medja tal-inqas kaxex aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

\* valur-p < 0.0001.

*Terapija kkombinata ma' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod*

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

**Tabella 8. Riżultati ta' prova waħda ta' 28 ġimgħa ta' dapagliflozin u exenatide li jerhi l-medicina bil-mod meta mqabbla ma' dapagliflozin waħdu u exenatide li jerhi l-medicina bil-mod waħdu, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)**

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

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

<sup>a</sup>Medji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-linja bażi fit-28 ġimgħa huma mmudellati permezz ta' mudell imħallat b'kejljet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-regjun, l-istrat HbA1c fil-linja bażi (< 9.0% or  $\geq$  9.0%), il-ġimgħa, u l-kura skont l-interazzjoni tal-ġimgħa bhala fatturi fissi, u valur fil-linja bażi bhala kovarjant.

\*p < 0.001, \*\*p < 0.01.

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

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

Fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR  $\geq$  45 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, kura b'dapagliflozin uriet tnaqqis fil-FPG f'Ġimgħa 24: -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) meta mqabbel ma' 0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) għall-placebo (p=0.001).



### Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

Il-kura b'dapagliflozin bhala zieda jew ma' metformin waħdu (10 mg dapagliflozin QD jew 5 mg dapagliflozin BID) jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina rriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-FPG (-1.90 sa -1.20 mmol/L [-34.2 sa -21.7 mg/dL]) imqabbel ma' plaċebo (-0.58 sa 0.18 mmol/L [-10.4 sa 3.3 mg/dL]) fil-ġimgħa 16 (5 mg BID) jew fil-ġimgħa 24. Dan l-effett ġie osservat fl-ewwel ġimgħa tal-kura u baqa' jinżamm fi studji estiżi sal-ġimgħa 104.

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

### Glukożju wara l-ikel

Il-kura b'10 mg dapagliflozin bhala zieda ma' sitagliptin flimkien ma' metformin irriżultat fi tnaqqis fil-glukożju sagħtejn wara l-ikel fl-24 ġimgħa li nżamm sal-ġimgħa 48.

Terapija kkombinata ta' dapagliflozin 10 mg u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod irriżultat f' tnaqqis konsiderevolment ikbar f' sagħtejn wara l-glukożju prandjali fit-28 ġimgħa meta mqabbel ma' wieħed mill-aġenti biss.

### Piż tal-ġisem

Dapagliflozin bhala zieda ma' metformin waħdu jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin) irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem sa 24 ġimgħa ( $p < 0.0001$ , Tabelli 4, 5 u 6). Dawn l-effetti ġew sostnuti fi provi aktar fit-tul. Wara 48 ġimgħa, id-differenza għal dapagliflozin bhala zieda ma' metformin flimkien ma' sitagliptin meta mqabbel ma' plaċebo kienet ta' -2.07 kg. Fil-ġimgħa 102, id-differenza għal dapagliflozin bhala zieda ma' metformin meta mqabbel ma' plaċebo jew bhala zieda mal-insulina meta mqabbel ma' plaċebo kienet ta' -2.14 u -2.88 kg, rispettivament.

Bhala terapija miżjuda ma' metformin fi studju kkontrollat attivament dwar nuqqas ta' inferjorità, dapagliflozin wassal għal bidla statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fil-ġimgħa 52 ( $p < 0.0001$ , Tabella 3) li kienet sostnuta sal-ġimgħat 104 u 208 (-5.06 kg u -4.38 kg rispettivament).

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

Fi studju ta' 24 ġimgħa fuq 182 pazjent diġabetiku bl-użu tal-assorbimetrika tal-X-ray dual energy (DXA) sabiex tiġi eżaminata l-kompożizzjoni tal-ġisem, deher tnaqqis b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' metformin, rispettivament, fil-piż tal-ġisem u fil-massa tax-xaħam tal-ġisem kif imkejla mid-DXA aktar milli telf tat-tessut bla xaħam jew tal-fluwidi. Il-kura b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut xaħmi tal-vixxri meta mqabbel ma' kura bi plaċebo flimkien ma' metformin f' sottostudju tal-ħruġ tal-immaġni bir-reżonanza manjetika.

### Pressjoni tad-demm

F'analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' 13-il studju kkontrollat bi placebo, il-kura b'10 mg dapagliflozin irriżultat f'bidla ta' -3.7 mmHg fil-pessjoni sistolika tad-demm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-pessjoni diastolika tad-demm kontra -0.5 mmHg fil-pessjoni sistolika tad-demm u -0.5 mmHg fil-pessjoni diastolika għall-grupp tal-placebo fil-ġimgħa 24. Tnaqqis simili ġie osservat f'sa 104 ġimgħat.

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

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

Fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR  $\geq 45$  sa  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, kura bi dapagliflozin uriet tnaqqis fil-pessjoni tad-demm sistolika meta l-pazjent ikun bilqiegħda f' ġimgħa 24: -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għall-placebo ( $p < 0.05$ ).

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

F'analizi speċifikata minn qabel ta' pazjenti b'linja bażi tal-HbA1c  $\geq 9.0\%$ , il-kura b'10 mg dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c fil-ġimgħa 24 b'hala zieda ma' metformin (il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi: -1.32% u -0.53% għal dapagliflozin u placebo, rispettivament).

### Kontroll glicemiku f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi CKD 3A (eGFR $\geq 45$ sa $< 60$ mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

L-effikaċja ta' dapagliflozin ġiet ivvalutata fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR  $\geq 45$  sa  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> li kellhom kontroll glicemiku inadegwat bil-kura tas-soltu. Kura b'dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis fil-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-placebo (Tabella 9).

**Tabella 9. Riżultati f'gimgha 24 ta' studju kkontrollat bi placebo ta' dapagliflozin f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR  $\geq 45$  sa  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linja bażi

<sup>c</sup> Derivata minn medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linja bażi

\* p<0.001

#### Eżiti kardjovaskulari u renali

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

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

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

Fil-linja bażi, 10.0% tal-pazjenti kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb. L-eGFR medja kienet 85.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 7.4% tal-pazjenti kellhom eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, u 30.3% tal-pazjenti kellhom mikro- jew makroalbuminurja (proporzjon ta' albumina għal kreatinina fl-awrina [UACR]  $\geq 30$  sa  $\leq 300$  mg/g jew  $> 300$  mg/g, rispettivament).

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

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

*Avvenimenti kardjovaskulari avversi magġuri*

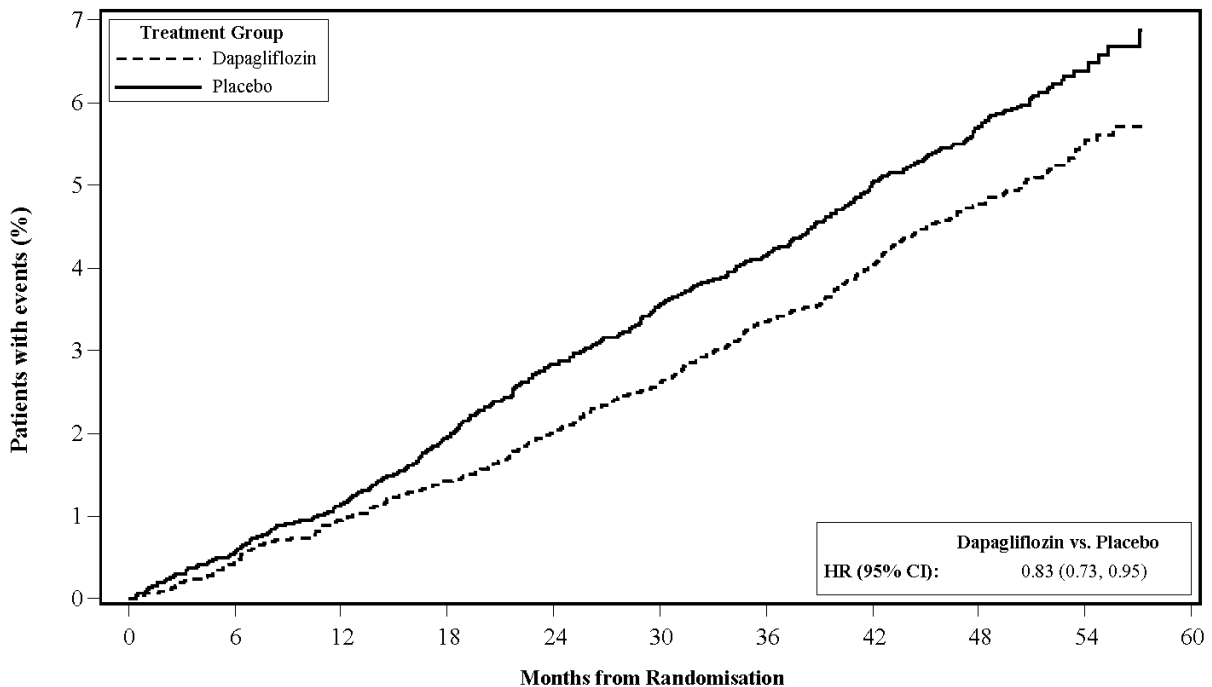
Dapagliflozin 10 mg wera nuqqas ta' inferjorità kontra placebo għall-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (p minn naħa waħda < 0.001).

*Insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari*

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

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

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



**Patients at risk**

Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

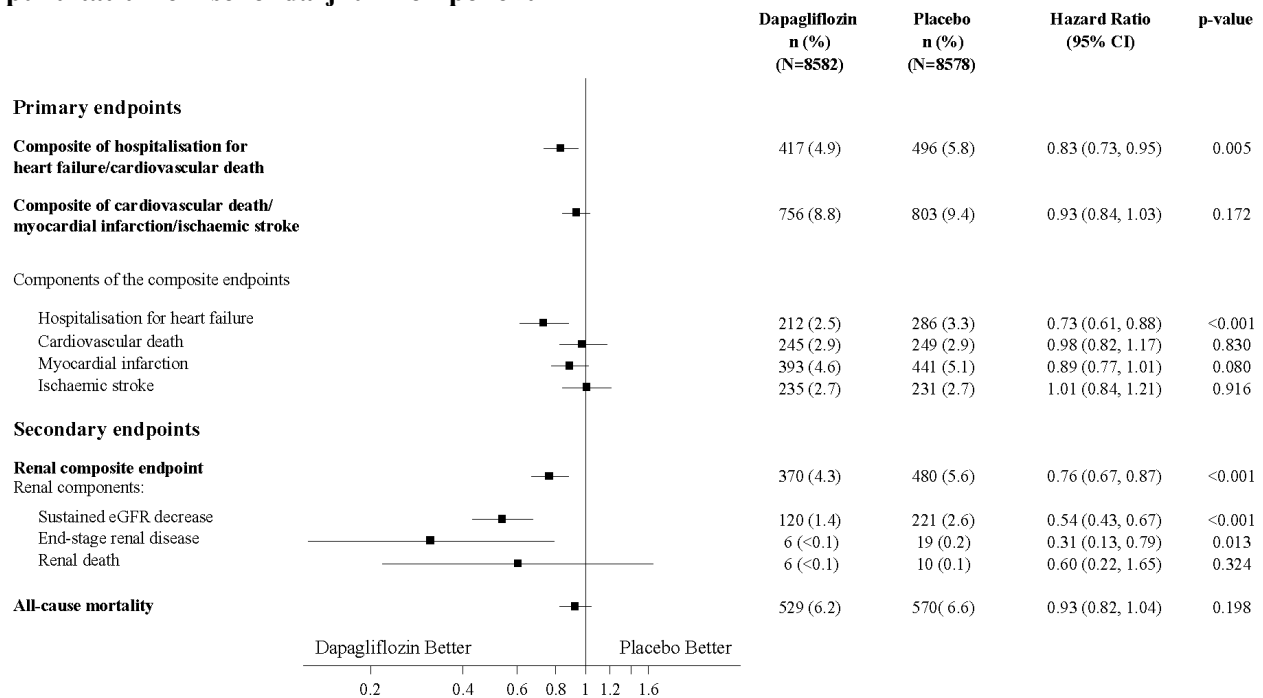
EN	MT
<b>Treatment Group</b>	<b>Grupp ta' Kura</b>
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Plaċebo
<b>Dapagliflozin vs. Placebo</b>	<b>Dapagliflozin kontra Plaċebo</b>
<b>HR (95% CI):</b>	<b>HR (95% CI):</b>
<b>Patients with events (%)</b>	<b>Pazjenti b'avvenimenti (%)</b>
<b>Months from Randomisation</b>	<b>Xhur mir-Randomizzazzjoni</b>
<b>Patients at risk</b>	<b>Pazjenti f'riskju</b>

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

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

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

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



EN	MT
<b>Dapagliflozin</b>	<b>Dapagliflozin</b>
<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>
<b>Hazard Ratio</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu</b>
<b>p-value</b>	<b>valur-p</b>
<b>Primary Endpoints</b>	<b>Punti tat-tmiem Primarji</b>
<b>Composite of hospitalisation for heart failure/cardiovascular death</b>	<b>Kompost ta' dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb/mewt kardjovaskulari</b>
<b>Composite of cardiovascular death/myocardial infarction/ischaeamic stroke</b>	<b>Kompost ta' mewt kardjovaskulari/infart mijokardijaku/puplesija iskemika</b>
<b>Components of the composite endpoints</b>	<b>Komponenti tal-punti tat-tmiem komposti</b>
Hospitalisation for heart failure	Dhul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb
Cardiovascular death	Mewt kardjovaskulari
Myocardial infarction	Infart mijokardijaku
Ischaemic stroke	Puplesija iskemika
<b>Secondary Endpoints</b>	<b>Punti tat-tmiem Sekondarji</b>
<b>Renal composite endpoint</b>	<b>Punt tat-tmiem kompost renali</b>
Renal components:	Komponenti renali:
Sustained eGFR decrease	Tnaqqis sostnut fl-eGFR
End-stage renal disease	Marda renali fl-ahħar stadju
Renal death	Mewt renali
<b>All-cause mortality</b>	<b>Mortalità mill-kawzi kollha</b>
Dapagliflozin Better	Aħjar b'Dapagliflozin
Placebo Better	Aħjar bil-Placebo

Punt tat-tmiem kompost renali definit bħala: tnaqqis sostnut ikkonfermat ta'  $\geq 40\%$  fl-eGFR sa eGFR  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u/jew marda renali fl-ahħar stadju (dijalizi  $\geq 90$  jum jew trapjant tal-kliewi, eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sostnuta kkonfermata) u/jew mewt renali jew kardjovaskulari.

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

### *Nefropatija*

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

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

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

### *Metformin*

L-istudju prospettiv fejn l-individwi intgħaż lu (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul tal-kontroll intensiv tal-glukożju fid-demem fid-dijabete tat-tip 2. L-analiżi tar-rizultati ta' pazjenti b'piż żejded li ġew ittrattati b' metformin wara li d-dieta wehidha ma rnexxietx uriet:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 avveniment/1,000 sena ta' pazjent) meta mqabbel mad-dieta wehidha (43.3 avveniment/1,000 sena ta' pazjent),  $p=0.0023$ , u meta mqabbel mal-gruppi tal-monoterapija ta' sulphonylurea flimkien mal-insulina (40.1 avveniment/1,000 sena ta' pazjent),  $p=0.0034$ ;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mewt relatata mad-dijabete: metformin 7.5 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent, dieta wehidha 12.7-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent,  $p=0.017$ ;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità b' mod ġenerali: metformin 13.5-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent imqabbel mad-dieta wehidha 20.6 avveniment/1,000 sena ta' pazjent, ( $p=0.011$ ), u mqabbel mal-gruppi tal-monoterapija b' sulphonylurea flimkien mal-insulina 18.9-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent ( $p=0.021$ );
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, dieta wehidha 18-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, ( $p=0.01$ ).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Ebymect f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-pilloli kombinati Ebymect huma kkunsidrati bijoekwivalenti għall-amministrazzjoni kongunta ta' dożi korrispondenti ta' dapagliflozin u metformin hydrochloride mogħtija flimkien bħala pilloli individwali.

Il-farmakokinetika ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum u ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum ġew imqabblin f' individwi b' saħħithom. L-amministrazzjoni ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum tat esponimenti totali simili ( $AUC_{ss}$ ) fuq perjodu ta' 24 siegħa għal dawk ta' 10 mg dapagliflozin mogħtija darba kuljum. Kif kien mistenni, 5 mg dapagliflozin mogħtija darbtejn kuljum imqabbla ma' 10 mg dapagliflozin darba kuljum irrizultaw f' konċentrazzjonijiet massimi aktar baxxi ta' dapagliflozin fil-plażma ( $C_{max}$ ) u konċentrazzjonijiet l-iżjed baxxi oghla ta' dapagliflozin fil-plażma ( $C_{min}$ ).

## Interazzjoni mal-ikel

L-amministrazzjoni ta' dan il-prodott mediċinali f'voluntieri b'saħħithom wara ikla b'ammont kbir ta' xaham imqabbla mal-amministrazzjoni wara stat sajjem irriżultat fl-istess livell ta' esponiment kemm għal dapagliflozin kif ukoll għal metformin. L-ikla rriżultat f'ittardjar ta' siegħa sa saġhtejn fil-konċentrazzjonijiet massimi u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' 29% għal dapagliflozin u 17% għal metformin. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti.

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġietx studjata.

L-istqarrijiet li ġejjin jirriflettu l-kwalitajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' dan il-prodott mediċinali.

## Dapagliflozin

### Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara l-amministrazzjoni orali. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' dapagliflozin fil-plażma ( $C_{max}$ ) ġeneralment inkisbu fi żmien saġhtejn wara l-amministrazzjoni fl-istat sajjem. Il-valuri  $C_{max}$  u  $AUC_{\tau}$  medji ġeometriċi ta' dapagliflozin fi stat fiss wara doži ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum kienu ta' 158 ng/mL u 628 ng h/mL, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-amministrazzjoni ta' doża ta' 10 mg hija ta' 78%.

### Distribuzzjoni

Dapagliflozin huwa madwar 91% marbut mal-proteini. Ir-rabta mal-proteini ma tbiddlitx fi stati diversi ta' mard (eż. mard tal-kliewi jew indeboliment tal-fwied). Il-volum medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' dapagliflozin kien ta' 118-il litru.

### Bijotrasformazzjoni

Dapagliflozin huwa metabolizzat b'mod estensiv, primarjament biex jipproduċu dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolit inattiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew metaboliti oħrajn ma jikkontribwux għall-effetti tat-tnaqqis fil-glukożju. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide hija medjata minn UGT1A9, enzima preżenti fil-fwied u fil-kliewi, u l-metaboliżmu permezz ta' CYP kien mogħdija ta' eliminazzjoni minuri fil-bniedem.

### Eliminazzjoni

Il-half-life ( $t_{1/2}$ ) terminali medja fil-plażma għal dapagliflozin kienet ta' 12.9-il sigħat wara doża orali waħda ta' 10 mg dapagliflozin mogħtija lil individwi b'saħħithom. L-eliminazzjoni sistemika totali medja ta' dapagliflozin amministrat ġol-vini kienet ta' 207 mL/min. Dapagliflozin u metaboliti relatati jiġu eliminati primarjament permezz tat-tneħħija fl-awrina b'inqas minn 2% bħala dapagliflozin mhux mibdul. Wara l-amministrazzjoni ta' doża ta' 50 mg [ $^{14}C$ ]-dapagliflozin, 96% kien irkuprat, 75% fl-awrina u 21% fl-ippurġar. Fl-ippurġar, madwar 15% tad-doża tneħħiet bħala medicina oriġinali.

### Linearità

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Indeboliment renali

Fi stat fiss (20 mg dapagliflozin darba kuljum għal 7 ijiem), pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever (kif iddeterminat mill-eliminazzjoni ta' iohexol mill-plażma) kellhom esponimenti sistemici medji ta' dapagliflozin ta' 32%, 60% u 87% oghla, rispettivament, minn ta' dawk il-pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u funzjoni renali normali. It-tneħħija tal-glukożju fl-awrina fl-istat fiss f'24 siegħa kienet tiddependi hafna mill-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukożju kuljum tneħħew minn pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever, rispettivament. L-impatt tal-emodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf.

#### Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Klassijiet Child-Pugh A u B), is- $C_{max}$  u l-AUC medji ta' dapagliflozin kienu sa 12% u 36% oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi korrispondenti b'saħħithom bhala kontroll. Dawn id-differenzi ma kinux meqjusin klinikament sinifikanti. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Klassi Child-Pugh C) is- $C_{max}$  u l-AUC medji ta' dapagliflozin kienu 40% u 67% oghla minn ta' korrispondenti b'saħħithom bhala kontroll, rispettivament.

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

Ma hemmx zieda klinikament sinifikanti fl-esponiment ibbażat fuq l-età weħidha f'individwi sa 70 sena. Madankollu, wieħed jista' jistenna zieda fl-esponiment minhabba tnaqqis fil-funzjoni renali b'rabta mal-età. M'hemmx dejta biżżejjed biex isiru konklużjonijiet fir-rigward tal-esponiment f'pazjenti ta' > 70 sena.

#### Sess

L-AUC<sub>ss</sub> medju ta' dapagliflozin fin-nisa kien stmat li huwa madwar 22 % oghla milli fl-irgħiel.

#### Razza

Ma kienx hemm differenzi klinikament rilevanti fl-esponimenti sistemici bejn ir-razez bojod, suwed jew Ażjatiċi.

#### Piż tal-ġisem

L-esponiment ta' dapagliflozin instab li jonqos maż-żieda fil-piż. Għaldaqstant, pazjenti b'piż baxx jista' jkollhom esponiment xi ftit oghla u pazjenti b'hafna piż esponiment xi ftit aktar baxx. Madankollu, id-differenzi fl-esponiment ma kinux meqjusin klinikament sinifikanti.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika u l-farmakodinamika (glukosurja) fi tfal b'dijabete mellitus tat-tip 2 ta' 10-17-il sena kienu simili għal dawk osservati f'adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2.

### Metformin

#### Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, it- $t_{max}$  jintlaħaq f'sagħtejn u nofs. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' metformin ta' 500 mg jew ta' 850 mg hija bejn wieħed u ieħor 50-60% f'individwi b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita rkuprata fl-ippurgar kienet ta' 20-30%.

Wara l-amministrazzjoni orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhux komplet. Huwa kkunsidrat li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhijiex lineari. Bid-doži u l-iskedi tad-doži tas-soltu ta' metformin, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 µg/mL. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi ta' metformin fil-plażma ( $C_{max}$ ) ma qabżux l-5 µg/mL, anke b'doži massimi.



### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa negliġibbli. Metformin jitqassam fl-eritrociti. L-ogħla kwantità fid-demm huwa inqas minn dik fil-plażma u titfaċċa bejn wieħed u ieħor fl-istess hin. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm probabbilment jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il- $V_d$  medju kien ivarja bejn 63-276 L.

### Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mingħajr tibdil fl-awrina. Ma ġewx identifikati metaboliti fil-bnedmin.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni renali ta' metformin hija ta'  $> 400$  mL/min, li turi li metformin jiġi eliminat b'filtrazzjoni glomerulari u bi tniexxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali apparenti hija madwar 6 sigħat u nofs.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Indeboliment renali

F'pazjenti b'funzjoni renali mnaqsa (abbażi tal-kejl tal-eliminazzjoni tal-kreatinina), il-half-life ta' metformin fil-plażma u fid-demm titwal u l-eliminazzjoni renali tonqos b'mod proporzjonat ma' kemm tonqos l-eliminazzjoni tal-kreatinina, u hekk twassal għal livelli ogħla ta' metformin fil-plażma.

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

### L-amministrazzjoni ta' dapagliflozin ma' metformin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali tal-effett tossiku minn doži ripetuti ma juri ebda riskju speċjali għall-bnedmin

L-istqarrijiet li ġejjin jirriflettu tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tas-sustanzi attivi individwali ta' Ebymect.

### Dapagliflozin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali dwar sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u fertilità, ma juri ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Dapagliflozin ma kkaġunax tumuri fil-ġrieden jew fil-firien b'xi waħda mid-doži evalwati f'sentejn ta' studji dwar il-karċinogeniċità.

### Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-amministrazzjoni diretta ta' dapagliflozin lil firien żgħar miftumin u l-esponiment indirett lejn l-aħħar tat-tqala (il-perjodi taż-żmien jikkorrispondu mat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala fir-rigward tal-maturazzjoni tal-kliwi umani) u matul it-treddiġ huma kollha assoċjati ma' inċidenza ogħla u/jew ma' severità ta' dilatazzjoni tal-pelvi u tat-tubuli renali fil-frieh.

Fi studju dwar l-effett tossiku il-frieh; , meta dapagliflozin kien mogħti direttament lil firien żgħar minn 21 jum wara t-twelid sa 90 jum wara t-twelid, kienu rrappurtati dilatazzjonijiet fil-pelvi u fit-tubuli renali fil-livelli kollha tad-doži; l-esponimenti fil-frieh bl-inqas doża ttestjata kienu  $\geq 15$ -il darba tal-massimu rakkomandat għal doži umani. Dawn is-sejbiet kienu assoċjati ma' zidiet fil-piż tal-kliwi u ma' tkabbir makroskopiku tal-kliwi f'relazzjoni mad-doża, li ġew osservati fid-doži kollha. Id-dilatazzjonijiet tal-pelvi u tat-tubuli renali osservati fil-frieh tal-annimali ma reggħux kompletament għal li kienu f'perjodu ta' rkupru ta' madwar xahar.

Fi studju separat dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, il-firien materni ingħataw dozi mis-6 jum tat-tqala sal-21 jum wara l-ħlas, u l-frieh ġew esposti indirettament *in utero* u waqt it-treddiġh. (Sar studju satellita biex jeżamina l-esponimenti ta' dapagliflozin fil-ħalib u fil-frieh.) Ġiet osservata żieda fl-inċidenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni tal-pelvi renali fl-ulied adulti tal-ommijiet li ġew ittrattati, imma biss għall-oghla doża li ġiet ittestjata (l-esponimenti assoċjati materni u tal-frieh għal dapagliflozin kienu 1,415-il darba u 137 darba, rispettivament, iktar mill-valuri umani għad-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin). L-effett tossiku addizzjonali fuq l-iżvilupp kien limitat għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh f' relazzjoni mad-doża, u ġie osservat biss f' doži ta'  $\geq 15$  mg/kg kuljum (assoċjat ma' esponimenti fil-frieh li huma  $\geq 29$  darba iktar mill-valuri umani għad-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin). L-effett tossiku fuq l-ommijiet kien evidenti biss fl-oghla doża li ġiet ittestjata, u kien limitat għal tnaqqis temporanju fil-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel mad-doża. Il-livell bla ebda effett ħażin osservat (NOAEL) għall-effett tossiku fuq l-iżvilupp, jiġifieri l-iktar doża baxxa li ġiet ittestjata, huwa assoċjat ma' multiplu ta' esponiment sistemiku matern li huwa madwar 19-il darba iktar mill-valur uman għad-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin.

Fi studji addizzjonali dwar l-iżvilupp embrijofetali tal-firien u tal-fniek, dapagliflozin ġie amministrat f' intervalli li jikkoincidu mal-perjodi maġġuri tal-organogenezi ta' kull speċi. Ma ġie osservat ebda effett tossiku fuq l-ommijiet jew fuq l-iżvilupp fil-fniek fi kwalunkwe doża li ġiet ittestjata; l-oghla doża ttestjata hija assoċjata ma' multiplu ta' esponiment sistemiku ta' madwar 1,191 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-embriju u lanqas kien teratoġeniku f' esponimenti sa 1,441 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin.

### Metformin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Hydroxypropyl cellulose (E463)  
Microcrystalline cellulose (E460(i))  
Magnesium stearate (E470b)  
Sodium starch glycolate tip A

#### Kisja b'rita

#### *Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita*

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

Ebymect 5 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)

Macrogol (3350) (E1521)

Talc (E553b)

Titanium dioxide (E171)

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**

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

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

Folja tal-PVC/PCTFE/Alu.

### Daqsijiet tal-pakkett

14, 28, 56, u 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita f'folji kalendarji mhux perforati ta' 14-il pillola. 60 pillola miksija b'rita f'folji mhux perforati ta' 10 pilloli.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

### Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1051/001 5mg/850mg 14-il pillola

EU/1/15/1051/002 5mg/850mg 28 pillola

EU/1/15/1051/003 5mg/850mg 56 pillola

EU/1/15/1051/004 5mg/850mg 60 pillola

EU/1/15/1051/005 5mg/850mg 60 x 1 pillola (doża waħda)

EU/1/15/1051/006 5mg/850mg 196 (2x98) pillola

Ebymect 5 mg/1.000 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14-il pillola

EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 pillola

EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 pillola

EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 pillola

EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 pillola (doża waħda)

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Novembru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Awwissu 2020

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

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Iżvezja

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
60xl pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14-il pillola  
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 pillola  
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 pillola  
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 pillola  
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 tablet (doża unitarja)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/850 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluz.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA –MULTIPLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

196 (2 pakketti ta' 98) pilloli miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/850 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA' ĠEWWA –**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita. Ma jistgħux jinbiegħu separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/850 mg

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

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI TA' DOŻA WAHDA (PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI (MHUX PERFORATI) – Folja ta' 10 pilloli**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI KALENDARJI (MHUX PERFORATI) – folja ta' 14-il pillola**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Tne. Tlie. Erb. Ham. Ġim. Sibt. Hadd.  
{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
60xl pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14-il pillola  
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 pillola  
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 pillola  
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 pillola  
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablet (doża unitarja)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC  
SN

NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA –MULTIPLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

196 (2 pakketti ta' 98) pilloli miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**KARTUNA TA' ĠEWWA –**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

98 pilloli miksijin b'rita. Ma jistgħux jinbiegħu separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

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

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJI TA' DOŻA WAHDA (PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI (MHUX PERFORATI) – Folji ta' 10 pilloli**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI KALENDARJI (MHUX PERFORATI) – Folji ta' 14-il pillola**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Tne. Tlie. Erb. Ham. Ġim. Sib. Hadd.  
{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita**  
dapagliflozin/metformin hydrochloride

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

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

### F'dan il-fuljett:

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

### 1. X'inhu Ebymect u għalxiex jintuża

Ebymect fih żewġ sustanzi attivi differenti li jissejhu dapagliflozin u metformin. It-tnejn jappartjenu għal grupp ta' medicini msejha antidijabetici orali. Dawn huma medicini li jittieħdu mill-ħalq kontra d-dijabete.

Ebymect jintuża għal tip ta' dijabete msejha "dijabete tat-tip 2" f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena u akbar). Jekk għandek id-dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina jew ġismek mhuwiex kapaċi juża l-insulina li jipproduċi kif suppost. Dan iwassal għal livell għoli ta' zokkor (glukosju) fid-demem tiegħek.

- Dapagliflozin jaħdem billi jneħħi z-zokkor żejjed minn ġo ġismek mal-awrina u jnaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek. Dan jista' jgħin ukoll biex jipprevjeni mard tal-qalb.
- Metformin jaħdem prinċipalment billi jinibixxi l-produzzjoni tal-glukosju fil-fwied.

Biex tikkura d-dijabete tat-tip 2:

- Din il-medicina tittieħed flimkien ma' dieta u eżerċizzju.
- Din il-medicina tintuża jekk id-dijabete tiegħek ma tistax tkun ikkontrollata b' medicini oħrajn użati għall-kura tad-dijabete.
- It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu din il-medicina weħidha jew flimkien ma' medicini oħrajn għall-kura tad-dijabete. Din tista' tkun medicina oħra li tittieħed mill-ħalq u/jew medicina mogħtija b'injezzjoni.
- Jekk diġà qed tiehu kemm dapagliflozin kif ukoll metformin bħala pilloli singoli, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex taqleb għal din il-medicina. Biex tevita doża eċċessiva, tkomplex tiehu dapagliflozin u pilloli ta' metformin, jekk tkun qed tiehu Ebymect.

Huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju li jkun tak it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ebymect

### Tihux Ebymect

- jekk inti allergiku għal dapagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk dan l-aħħar kellek koma dijabetika.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demmm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejja 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demmm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, nhas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek kundizzjonijiet li jistgħu jaggravaw il-funzjoni tal-kliewi tiegħek, bħal
  - jekk tlift hafna ilma minn ġismek (deidrazzjoni), eż. minħabba dijarea fit-tul jew severa, jew jekk irremettejt diversi drabi wara xulxin.
  - jekk għandek infezzjoni severa.
  - jekk għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demmm tiegħek (xokk).
- jekk għandek marda li tista' tikkawża problemi biex id-demmm jasal sal-organi tiegħek, bħal meta jkollok
  - insufficjenza tal-qalb
  - diffikultajiet biex tiehu n-nifs minn mard akut tal-qalb jew tal-pulmun
  - dan l-aħħar kellek attakk tal-qalb
  - problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demmm tiegħek (xokk).
- jekk għandek xi problemi bil-fwied.
- jekk tixrob ammont kbir ta' alkoħol, kemm kuljum kif ukoll minn żmien għal żmien (jekk jogħġbok ara s-sezzjoni "Ebymect u alkoħol").

Tihux din il-medicina jekk tapplika għalik xi waħda minn dawn ta' hawn fuq.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### **Riskju ta' aċidożi lattika**

Ebymect jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jahdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut). Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-tehid ta' Ebymect għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni** (telf sinifikanti ta' fluwidu tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-tehid ta' Ebymect u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika**, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma.

Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bugħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u tahbit tal-qalb imnaqqsa

Acidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

### **Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina, u waqt il-kura:**

- jekk tesperjenza telf fil-piż f'qasir żmien, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas jew għejja mhux tas-soltu, toġhma helwa jew metallika f'halqek jew riħa tal-awrina jew tal-għaraq tiegħek differenti minn tas-soltu, aġmhel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidożi dijabetika" – problema rari iżda serja, xi kultant ta' periklu għall-ħajja li jista' jkollok bid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demem tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidożi dijabetika jista' jżied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv tal-alkohol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew ħtieġa oġhla ta' insulina minħabba kirurġija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek "dijabete tat-tip 1" ġismek ma jipproduċi l-ebda insulina. Ebyemect ma għandux jintuża biex jikkura din il-kundizzjoni
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' glukozju fid-demem li jistgħu jagħmluk deidratat (titlef ħafna mil-likwidi f'ġismek). Is-sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma elenkati fis-sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tieħu din il-mediċina jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.
- jekk qed tieħu mediċini biex tbaxxi l-pressjoni tad-demem (anti-ipertensivi) u għandek passat ta' pressjoni baxxa tad-demem (pressjoni baxxa). Aktar taġħrif huwa mogħti hawn taħt 'Mediċini oħra u Ebyemect'.
- jekk spiss ikollok infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Din il-mediċina tista' tikkawża infezzjonijiet fl-apparat urinarju u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdiliek il-kura għal xi żmien jekk tiżviluppa infezzjoni serja.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

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

### **Kirurġija**

Jekk għandek bżonn kirurġija maġġuri għandek tieqaf tieħu Ebyemect matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Ebyemect mill-ġdid.

### **Funzjoni tal-kliewi**

Il-kliewi tiegħek għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tibda tieħu Ebyemect. Waqt it-trattament b'din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġħar.

### **Kura tas-saqajn**

Huwa importanti li tiċċekkja saqajn regolament u li taderixxi ma' kwalunkwe parir ieħor dwar il-kura tas-saqajn mogħti mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

### **Glukozju fl-awrina**

Minħabba l-mod li bih taħdem din il-mediċina, l-awrina tiegħek timmarka pożittiva għaz-zokkor sakemm iddum tieħu din il-mediċina.



### **Anzjani (≥ 65 sena u aktar)**

Jekk inti anzjan/a, jista' jkun hemm riskju akbar li l-kliewi tiegħek jaħdmu inqas tajjeb u li inti qed tingħata mediċini oħrajn (ara wkoll “Funzjoni tal-kliewi” fuq u “Mediċini oħra u Ebymect” taħt).

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata għat-tfal u għall-adolexxenti taħt it-18-il sena, peress li ma gietx studjata f'dawn il-pazjenti.

### **Mediċini oħra u Ebymect**

Jekk għandek bżonn tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demmm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tiehu Ebymect qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Ebymect mill-ġdid.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demmm u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Ebymect. Huwa importanti ħafna li wiehed isemmi dan li ġej:

B'mod speċjali għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiehu mediċini li li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici).
- jekk qed tiehu xi mediċini oħrajn li jbaħxu l-ammont ta' zokkor fid-demmm bħall-insulina jew mediċina “sulphonylurea”. It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibaxxi d-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, biex inti ma jkollokx livelli ta' zokkor fid-demmm li jkunu baxxi żżejjed (ipoglicemija).
- jekk qed tiehu cimetidine, mediċina li tintuża għall-kura ta' problemi tal-istonku.
- jekk qed tuża bronkodilaturi (agonisti beta-2) li jintużaw għall-kura tal-ażżma.
- jekk qed tuża kortikosteroidi, li jintużaw għall-kura tal-infjammazzjoni f'mard bħall-ażżma u l-artrite.  
jekk qed tuża mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).
- jekk qed tuża ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II).

### **Ebymect u alkoħol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tiehu Ebymect peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni “Twissijiet u prekawzjonijiet”).

### **Tqala u treddiġh**

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 tiehu din il-mediċina. Għandek twaqqaf din il-mediċina jekk tinqabad tqila, peress li mhijiex rakkomandata waqt it-tieni u t-tielet trimestru (l-aħħar sitt xhur) tat-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif tista' tikkontrolla z-zokkor fid-demmm waqt it-tqala.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq jew jekk qiegħda tredda' qabel tiehu din il-mediċina. M'għandekx tuża din il-mediċina jekk qiegħda tredda'. Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-halib tal-omm.

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

Din il-mediċina m'għandha l-ebda jew ftit li xejn influwenza fuq l-abbiltà li ssuq u thaddem magni. Jekk teħodha ma' mediċini oħra li jbaħxu l-ammont ta' zokkor fid-demmm tiegħek, bħall-insulina jew mediċina “sulphonylurea”, jista' jkollok livelli baxxi żżejjed ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija), li jistgħu joħolqu sintomi bħal dgħufija, sturdament, żieda fl-għaraq, tahbita mgħaġġla tal-qalb, bidla fil-vista jew diffikultajiet biex tikkonċentra, u jistgħu jaffettwaw il-kapaċità tiegħek li ssuq u tuża magni. Issuqx jew tuża xi għodda jew magni, jekk tibda tħoss dawn is-sintomi.

### **Ebymect fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doza, jìgifieri essenzjalment “mingħajr sodium”.

### **3. Kif għandek tiehu Ebymect**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taççerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kemm għandek tiehu**

- L-ammont ta' din il-medicina li ser tiehu jvarja skont il-kundizzjoni tiegħek u d-dozi ta' metformin li qed tiehu attwalment u/jew pilloli individwali ta' dapagliflozin u metformin. It-tabib tiegħek jgħidlek eżattament liema qawwa ta' din il-medicina għandek tiehu.
- Id-doza rakkomandata hija ta' pillola waħda darbtejn kuljum.

#### **Kif tiehu din il-medicina**

- Ibla' l-pillola sħiħa ma nofs tazza ilma.
- Ħu l-pillola mal-ikel. Dan biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji fuq l-istonku.
- Ħu l-pillola tiegħek darbtejn kuljum, darba filgħodu (mal-kolazzjon) u darba filgħaxija (mal-ikla ta' filgħaxija).

It-tabib tiegħek jista' jiktiblek din il-medicina ma' medicina(i) oħra li tbaxxi(jbaxxu) l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek. Dawn jistgħu jkunu medicini li jittieħdu mill-ħalq jew mogħtija b'injezzjoni, bħall-insulina jew agonist tar-riçettur GLP-1. Ftakar biex tiehu dawn il-medicini l-oħrajn kif ikun qallek it-tabib. B'hekk ikollok l-aħjar riżultati għal saħħtek.

#### **Dieta u eżerçizzju**

Biex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, inti xorta waħda trid issegwi dieta u tagħmel l-eżerçizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-medicina. Għalhekk huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerçizzju li jagħtik it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta dijabetika għall-kontroll tal-piż, kompli segwiha sakemm tibqa' tiehu din il-medicina.

#### **Jekk tiehu Ebymect aktar milli suppost**

Jekk tiehu aktar pilloli ta' Ebymect minn kemm suppost, tista' taqbddek aćidozi lattika. Is-sintomi tal-aćidozi lattika jinkludu li tħossok jew tkun ma tiftlaħx ħafna, rimettar, uġiġh fl-istonku, bughawwiġ, għeja severa jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Jekk jìgrilek hekk, jista' jkollok bżonn kura immedjata l-isptar, billi l-aćidozi lattika tista' twassal għal koma. Ieqaf tiehu din il-medicina immedjatament u kkuntattja tabib jew lill-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2). Ħu l-kaxxa tal-medicina miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu Ebymect**

Tihux doza doppja ta' din il-medicina biex tpatti għad-doza li tkun insejt.

#### **Jekk tieqaf tiehu Ebymect**

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Iz-zokkor fid-demem tiegħek jista' jìzdied mngħajr din il-medicina.

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

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

**Waqqaf Ebymect u kellem tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji serji jew potenzjalment serji bhal:**

- **Acidoži lattika**, tidher b' mod rari hafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 persuna). Ebymect jista' jikkawża effett sekundarju rari hafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju hafna li jissejjaħ acidoži lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tieqaf tiehu Ebymect u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax acidoži lattika tista' twassal għal koma.

**Aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih jekk għandek xi whud minn dawn l-effetti sekundarji:**

- **Ketoacidozi dijabetika**, li rari tidher (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000) Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi dijabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):
  - zieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
  - telf fil-piż f'qasir żmien
  - thossok ma tiffлах jew tkun ma tiffлах
  - uġigh fl-istonku
  - għatx eċċessiv
  - nifs mgħaġġel u fil-fond
  - konfużjoni
  - ngħas jew għejja mhux tas-soltu
  - riha helwa fin-nifs tiegħek, toghma helwa jew metallika f'halqek jew riha tal-awrina jew tal-għaraq tiegħek differenti minn tas-soltu.

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

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

**Tkomplix tiehu Ebymect u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe effett sekundarju serju bhal:**

- **Infezzjoni tal-apparat urinarju**, li hija komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10). Dawn huma sinjali ta' infezzjoni severa tal-apparat urinarju:
  - deni u/jew bard
  - sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-ilma (tagħmel l-awrina)
  - uġigh f'dahrek jew f'ġenbek.

Għalkemm mhux komuni, jekk tara xi demm fl-awrina tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

**Aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk għandek xi whud mill-effetti sekundarji li ġejjin:**

- **Livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija)**, li huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) - meta tkun qed tiehu din il-medicina ma' sulphonylurea jew medicini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demmm tiegħek, bħall-insulina

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

- roghda, għaraq, ansjetà, taħbit mgħaġġel tal-qalb
- ġuħ, uġigh ta' ras, bidla fil-vista

- bidla fil-burdata tiegħek jew thossok imħawwad/imħawwda.

It-tabib tiegħek jgħidlek kif għandek tikkura l-livelli baxxi ta' zokkor fid-demm u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali ta' hawn fuq.

### **Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:**

#### **Komuni hafna**

- nawsja, rimettar
- dijarea jew uġiġħ fl-istonku
- telf tal-aptit

#### **Komuni**

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riħa mhux normali)
- uġiġħ fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew thoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar ta' spiss
- tibdil fl-ammont ta' kolesterol jew xaħmijiet fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- židiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- tnaqqis fit-tneħhija tal-kreatinina mill-kliewi (kif muri fit-testijiet) fil-bidu tal-kura
- tibdil fit-togħma
- sturdament
- raxx

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

- telf eċċessiv ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni, sinjali jistgħu jinkludu ħalq xott jew iwahħal, tagħmel f'it li xejn awrina jew taħbit mgħaġġel tal-qalb)
- infezzjoni fungali
- għatx
- stitikezza
- skumdità meta tgħaddi l-ilma (awrina)
- tqum mill-irqad bil-lejl biex tagħmel l-awrina
- ħalq xott
- tnaqqis fil-piż
- židiet fil-kreatinina (muriġa fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju) fil-bidu tal-kura
- židiet fl-urea (muriġa fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju)

#### **Rari hafna**

- livelli mnaqqsa ta' vitamina B12 fid-demm
- abnormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, infjammazzjoni fil-fwied (epatite)
- ħmura fil-ġilda (eritema), ħakk jew raxx li jġieghlek thokk (ħorriqija)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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-medicina.

## **5. Kif taħzen Ebymect**

Żomm din il-medicina 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 hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 Ebymect

- Is-sustanzi attivi huma dapagliflozin u metformin hydrochloride (metformin HCl).  
Kull Ebymect 5 mg/850 mg pillola miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.  
Kull Ebymect 5 mg/1,000 mg pillola miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - qalba tal-pillola: hydroxypropyl cellulose (E463), microcrystalline cellulose (E460(i)), magnesium stearate (E470b), sodium starch glycolate.
  - kisja b'rita: poly(vinyl alcohol) (E1203), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), titanium dioxide (E171), iron oxides (E172).

### Kif jidher Ebymect u l-kontenut tal-pakkett

- Ebymect 5 mg/850 mg huma 9.5 x 20 mm pilloli miksijin b'rita ovali, kannella. Għandhom "5/850" fuq naħa u "1067" fuq in-naħa l-oħra.
- Ebymect 5 mg/1,000 mg are 10.5 x 21.5 mm pilloli miksijin b'rita ovali, sofor. Għandhom "5/1000" fuq naħa u "1069" fuq in-naħa l-oħra.

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita u Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita jiġu f'folja tal-PVC/PCTFE/Alu. Id-daqsijiet tal-pakkett huma 14, 28 u 56 pillola miksija b'rita f'folji kalendarji mhux perforati ta' 14-il pillola, 60 pillola miksija b'rita f'folji mhux perforati ta' 10 pilloli, 60x1 pilloli miksija b'rita f'folji perforati ta' doża unitarja u pakkett li fih 196 (2 pakketti ta' 98) pilloli miksijin b'rita f'folji kalendarji mhux perforati ta' 14-il pillola.

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

### Manifattur

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Iżvezja

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: +351 22 986 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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