

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qtern 5 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola ta' fiha 40 mg ta' lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, kannella ċara għal kannella, tonda u mżaqqa miż-żewġ naħat, tonda ta' 0.8 cm, b'"5/10" stampata fuq naħa waħda, u "1122" stampata fuq in-naħa l-oħra, b'linka blu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Qtern, kombinazzjoni ta' doża fissa ta' saxagliptin u dapagliflozin, huwa indikat fl-adulti li għandhom minn 18-il sena 'il fuq b'dijabete mellitus tip 2:

- biex itejjeb il-kontroll glicemiku meta metformin u/jew sulphonylurea (SU) u wieħed mill-komponenti ta' Qtern ma jipprovdwx kontroll glicemiku adegwat,
- meta jkun digà qegħdin jiġu trattati bil-kombinazzjoni libera ta' dapagliflozin u saxagliptin. (Ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1 għal *data* disponibbli fuq il-kombinazzjonijiet studjati.)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' pillola waħda 5mg saxagliptin /10mg dapagliflozin darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Doża maqbuża

Jekk doża tinqabeż u jkun għad fadal ≥ 12 -il siegħa għad-doża li jmiss, id-doża għandha tittiehed. Jekk doża tinqabeż u jkun għad fadal < 12 -il siegħa għad-doża li jmiss, id-doża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss tittiehed fil-ħin tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Qtern ma għandux jinbeda f'pazjenti b'rata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) < 60 mL/min u għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm GFR li tkun taħt 45 mL/min b'mod persistenti. Lanqas ma għandu jintuża f'pazjenti b'mard tal-kliewi fil-fażi terminali (ESRD) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-funzjoni tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Dan il-prodott mediċinali jista' jintuza f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu evalwati qabel il-bidu u waqt it-trattament.

Dan mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (≥ 65 sena)

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età. Il-funzjoni tal-kliewi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum għandhom jittieħdu in kunsiderazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali fit-tfal u adolexxenti minn età 0 sa < 18-il sena ma għewx determinati s'issa. *Data* mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Qtern jittieħed mill-ħalq darba kuljum. Dan jista' jittieħed fi kwalunkwe hin tal-jum mal-ikel jew le. Il-pillola għandha tinbela shiħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew storja ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva serja, inkluż reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u angjoedema, għal kull inibitur ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) jew għal kwalunkwe inibitur tal-ko-trasportatur tas-sodium-glucose 2 (SGLT2) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 6.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 għe assoċjat ma' riskju ta' iżvilupp ta' pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta; uġiħ addominali persistenti u sever. Jekk hemm suspett ta' pankreatite, dan il-prodott mediċinali għandhu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta hija konfermeta, dan ma għandux jerga' jinbada. Għandha tintuża l-kawtela ma pazjenti bi storja ta' pankreatite.

Fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq ta' saxagliptin, kien hemm rapporti spontanji ta' reazzjonijiet avversi ta' pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliewi

L-effikaċja glicemika ta' dapagliflozin hija dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliewi, u l-effikaċja hija mnaqqsa f'pazjenti li għandhom indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx nieqsa għal kollox f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2) F'individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi (GFR < 60 mL/min), proporzjon oġġla ta' individwi trattati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' zieda ta' kreatinina, fosfru, ormon tal-paratirojde (PTH) u pressjoni baxxa, meta mqabbel mal-plaċebo. Dan il-prodott mediċinali ma għandux jinbada f'pazjenti b'GFR < 60 mL/min u għandu jitwaqqaf meta jkun hemm GFR li tkun taħt 45 mL/min b'mod persistenti. Id-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin ma għietx studjata f'indeboliment sever tal-kliewi (GFR < 30 mL/min) jew mard tal-kliewi fl-istadju-finali (ESRD).

Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel il-bidu ta' dan il-prodott mediċinali u tal-anqas kull sena, 'il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).
- Qabel il-bidu ta' prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u perjodikament 'il quddiem.

- Għall-funzjoni tal-kliewi li tqarreb lejn l-indeboliment moderat tal-kliewi, tal-anqas 2 sa 4 darbiet kull sena. Jekk il-funzjoni tal-kliewi taqa' taħt GFR < 45 mL/min b'mod persistenti, it-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf.

Użu f'pazjenti f'riskju ta' tnaqqis fil-volum u/jew pressjoni baxxa

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' dapagliflozin, dan il-prodott mediċinali jżid id-dijurezi li tista' twassal għat-tnaqqis moderat fil-pressjoni tad-demmm osservat fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Din tista' tkun aktar prominenti f'pazjenti b'koncentrazzjonijiet għolja ħafna ta' glucose fid-demmm.

Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti li għalihom tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm miġjub permezz ta' dapagliflozin jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti b'terapija kontra-l-pressjoni għolja bi storja ta' pressjoni baxxa jew pazjenti anzjani.

F'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-volum (eż. marda gastrointestinali), monitoraġġ b'attenzjoni tal-istatus tal-volum (jiġifieri eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demmm, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit u l-elettroliti) huwa rakkomandat. Interruzzjoni temporanja tat-trattament b'dan il-prodott mediċinali hija rakkomandata għal pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis fil-volum sakemm it-tnaqqis huwa kkorregut (ara sezzjoni 4.8).

Użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza limitata fi provi kliniċi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-esponiment ta' dapagliflozin u saxagliptin jiżjed f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Id-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin jista' jintuża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu evalwati qabel il-bidu u waqt it-trattament. Dan il-prodott mediċinali ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Ketoacidozi diabetika

Każijiet rari ta' ketoacidozi diabetika (DKA), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrapportati f'pazjenti trattati b'inibituri SGLT2, inkluż dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss tal-valuri tal-glucose fid-demmm, taħt 14 mmol/l (250 mg/dL). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'dozi oghla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi diabetika għandu jitqies fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal dardir, rimettar, anorexia, ugiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex jittiehed in-nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu u ngħas. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħħu, irrispettivament mil-livell tal-glucose fid-demmm.

F'pazjenti fejn hemm suspett jew dijanjozi tad-DKA, it-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf minnufih.

It-trattament għandu jiġi interrott 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. It-trattament b'dapagliflozin jista' jerga' jinbeda meta l-valuri tal-ketone jkun normalni u l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

Qabel il-bidu bi trattament b'dan il-prodott mediċinali, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippreponu għal ketoacidozi.

Pazjenti li jistgħu jkun f'riskju oghla ta' DKA jinkludu pazjenti b'riżerva baxxa tal-funzjoni taċ-cellula beta (eż. pazjenti b'diabeto tat-tip 2 b'C-peptide baxx jew diabeto awtoimmuni moħbija (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal teħid restritt tal-ikel jew għal deidrazzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dozi tal-insulina huma mnaqqsa u

pazjenti b'zieda fir-rekwiziti tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż mill-alkohol. L-inibituri SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dan il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' trattament bl-inibitur SGLT2 f'pazjenti li kellhom DKA minn qabel waqt li jkunu fuq trattament bl-inibitur SGLT2 mhuwiex rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat u rizolt fattur preċipitatur ċar ieħor.

Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u dapagliflozin m'għandhiex tintuża għat-trattament f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Fi studji tad-dijabete mellitus tat-tip 1 b'dapagliflozin, ġiet irrappurtata DKA bi frekwenza komuni.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

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

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ifittxu attenzjoni medika jekk jesperjenzaw kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġħ, sensittività, eritema jew nefha fil-parti ġenitali jew perineali, b'deni jew gheja. Kun af li tista' tidher infezzjoni urogenitali jew axxessi perineali qabel faxxite nekrotizzanti. Jekk ikun hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, Qtern għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament minnufih (li tinkludi antibijotiċi u tneħħija kirurgika).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jintuża f'pazjenti li kellhom kwalunkwe reazzjoni serja ta' sensittività eċċessiva għal inibitur ta' DPP-4 jew inibitur ta' SGLT2 (ara sezzjoni 4.3).

Waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' saxagliptin, inkluż rapporti spontani u provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irraportati bl-użu ta' saxagliptin: reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u anġjoedima. Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi mwaqqaf jekk hemm suspett ta' reazzjoni serja ta' sensittività eċċessiva. L-avveniment għandu jiġi vvalutat u għandu jingħata trattament alternattiva għad-dijabete (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet fl-Apparat tal-Awrina

L-eliminazzjoni tal-glucose fl-awrina tista' tkun assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina; għalhekk, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni temporanja ta' dan il-prodott mediċinali meta tiġi ttrattata l-pijelonefrite jew l-urosepsis.

Anzjani (≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar għal tanqqis fil-volum u aktar probabbli li jiġu ttrattati b'dijuretici.

Il-pazjenti anzjani għandhom ċans akbar li jkollhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi u/jew li jkunu ttrattati bi prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jistgħu jikkawżaw bidla fil-funzjoni tal-kliwi bħal inibituri-tal-enzimi li jikkonvertu l-anġjotensin (ACE-I) u mblukkaturi tar-riċettur tat-tip 1 ta' anġjotensin II (ARB). L-istess rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi japplikaw kemm għall-pazjenti anzjani kif ukoll għall-pazjenti kollha (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8, u 5.1).

Esperjenza terapewtika b'dan il-prodott mediċinali f'pazjenti ta' 65 sena u akbar hija limitata, u limitata hafna f'pazjenti ta' 75 sena u akbar.

Disturbi tal-ġilda

Ġew irrappurtati leżjonijiet tal-ġilda ulċerattivi u nekrotiċi fl-estremitàjiet tax-xadini fi studji tossikoloġiċi mhux kliniċi b'saxagliptin (ara sezzjoni 5.3). Ma kinux osservati leżjonijiet tal-ġilda b'incidenza miżjura fil-provi kliniċi ta' saxagliptin. Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' raxx ġew deskrittii fil-klassi tal-inibitur ta' DPP-4. Ir-raxx huwa mniżżel bhala reazzjoni avvera għal dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, biex jinżamm it-trattament tas-soltu tal-pazjent dijabetiku, monitoraġġ tad-disturbi fil-ġilda, bhall-inafet, l-ulċeri jew ir-raxx, huwa rakkomandat.

Pemfigojd bulluża

Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' pemfigojd bulluża li kienet teħtieġ rikoveru l-isptar bl-użu tal-inibitur DPP-4, inkluż saxagliptin. Fil-każijiet irrappurtati, il-pazjenti tipikament irrispondew għal trattament immunosoppressiv topiku jew sistemiku u twaqqif tal-inibitur DPP4. Jekk pazjent jiżviluppa infafet jew erożjonijiet waqt li jkun qed jirċievi saxagliptin u tiġi suspettata pemfigojd bulluża, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u għandha tiġi kkunsidrata referenza għand dermatoloġista għal dijanjozi u trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza kardijaka

Ma hemmx esperjenza fi provi kliniċi b'dapagliflozin fil-NYHA klassi -IV. L-esperjenza fl-NYHA klassi III-IV hija limitata f'saxagliptin.

Fil-prova SAVOR, zieda zghira fir-rata ta' ammissjonijiet fl-isptar għall-insuffiċjenza tal-qalb kienet osservata fil-pazjenti trattati b'saxagliptin meta mqabbla mal-plaċebo, għalkemm ma gietx stabbilita relazzjoni każwali (ara sezzjoni 5.1). Analizi addizzjonali ma tindikax effett differenzjali fost il-klassijiet NYHA.

Il-kawtela hija meħtieġa jekk id-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin hija użata f'pazjenti li għandhom fatturi magħrufa ta' riskju ta' ammissjonijiet fl-isptar għall-insuffiċjenza tal-qalb, bħal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb jew ideboliment tal-kliwi moderat sa sever. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar is-sintomi karatteristiċi tal-insuffiċjenza tal-qalb, u sabiex jirrapportaw sintomi bħal dawn immedjatament.

Artralġja

L-uġiġh fil-ġogi, li jista' jkun sever, ġie rrapportat f'rapporti wara t-tqegħid fis-suq għall-inibituri ta' DPP-4 (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti esperjenzaw serħan mis-sintomi wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali u xi wħud esperjenzaw rikorrenza tas-sintomi bl-introduzzjoni mill-ġdid tal-istess jew inibitur ta' DPP-4 ieħor. Il-bidu tas-sintomi wara li tinbeda t-terapija, jista' jkun mgħaġġel jew jista' jseħħ wara perjodi itwal ta' trattament. Jekk pazjent ikollu uġiġh sever fil-ġogi, it-tkomplija tat-terapija għandha tkun valutata b'mod individwali.

Pazjenti immunokompromessi

Pazjenti immunokompromessi, bhall-pazjenti li kellhom trapjant tal-organi jew pazjenti dijanjostikati bil-virus tal-immunodeficijenza umana ma ġewx studjati fil-programm kliniku ta' saxagliptin. L-effikaċja u l-profil tas-sigurtà tad-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin f'dawn ill-pazjenti ma ġiex stabbilit.

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riġlejn

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

Użu ma' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija

Kemm saxagliptin kif ukoll dapagliflozin jistgħu b' mod individwali jżidu r-riskju tal-ipoglicemija meta jkunu kombinati ma' sekretagogu tal-insulina. Jekk dan il-prodott mediċinali huwa użat f' kombinament ma' sekretagogu tal-insulina (sulphonylurea), tnaqqis fid-doża ta' sulphonylurea jista' jkun meħtieġ sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8).

Valutazzjonijiet tal-laboratorju tal-awrina

Minħabba l-mekkanizmu tal-azzjoni ta' dapagliflozin, il-pazjenti li qed jieħdu dan il-prodott mediċinali se jittestjaw pożittiv għall-glucose fl-awrina tagħhom.

Użu ma' induċituri CYP3A4 qawwija

L-użu ta' induċituri CYP3A4 bħal carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, u rifampicin jista' jnaqqas l-effett ta' tnaqqis glicemiku ta' dan il-prodott mediċinali. Il-kontroll glicemiku għandu jkun valutat meta huwa użat b' mod konkomitanti ma' induċitur CYP3A4/5 qawwi (ara sezzjoni 4.5).

Lactose

Il-pilloli fihom lactose. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza tal-galactose, id-defiċjenza tal-lattażi totali, jew malassorbiment tal-glucose-galactose ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

Dapagliflozin jista' jżid mal-effett diuretiku ta' thiazide u diuretici ta' tip loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidrazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Użu ma' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija

Jekk dan il-prodott mediċinali huwa użat f' kombinament ma' sekretagogu tal-insulina (sulphonylurea), tnaqqis fid-doża ta' sulphonylurea jista' jkun meħtieġ sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Saxagliptin: Il-metaboliżmu ta' saxagliptin huwa medjat prinċipalment permezz taċ-ċitokromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Il-metaboliżmu ta' dapagliflozin huwa medjat prinċipalment permezz ta' konjugazzjoni glukuronajd b'UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali anti-dijabetiċi oħrajn li jittieħdu mill-halq jew kardjovaskulari

Saxagliptin: Saxagliptin ma biddilx b' mod sinifikattiv il-farmakokinetiċi ta' dapagliflozin, metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, diltiazem jew simvastatin. Dawn il-prodotti mediċinali ma biddlax l-farmakokinetiċi ta' saxagliptin jew il-metabolit attiv ewlieni tiegħu.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ma biddilx b' mod sinifikattiv il-farmakokinetiċi ta' saxagliptin, metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, jew simvastatin. Dawn il-prodotti mediċinali ma biddlax l-farmakokinetiċi ta' dapagliflozin.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq saxagliptin jew dapagliflozin

Saxagliptin: L-ġhoti konkomitanti ta' saxagliptin mal-inibitur moderat ta' diltiazem CYP3A4/5, żied il- C_{max} u AUC ta' saxagliptin b'63% u 2.1-drabi, rispettivament, u l-valuri korrispondenti tal-metabolit attiv tnaqqsu b'44% u 34%, rispettivament. Dawn l-effetti farmakokinetiċi ma jagħmlux sens klinikament u ma jeħtiġux aġġustament tad-doża.

L-ġhoti konkomitanti ta' saxagliptin mal-inibitur qawwi ta' ketoconazole CYP3A4/5, żied il- C_{max} u AUC ta' saxagliptin b'62% u 2.5-drabi, rispettivament, u l-valuri korrispondenti tal-metabolit attiv tnaqqsu b'95% u 88%, rispettivament. Dawn l-effetti farmakokinetiċi ma jagħmlux sens klinikament u ma jeħtiġux aġġustament tad-doża.

L-ġhoti konkomitanti ta' saxagliptin mal-induċitur qawwi rifampicin CYP3A4/5 naqqas il- C_{max} u AUC ta' saxagliptin b'53% u 76%, rispettivament. L-esponiment tal-metabolit attiv u l-attività inibitorja tal-plażma DPP-4 fuq intervall ta' doża ma kinux influwenzati minn rifampicin (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti ta' saxagliptin flimkien mal-induċituri CYP3A4/5, ħlief għal rifampicin (bħal carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital u phenytoin) ma ġiex studjat u jista' jirriżulta f'koncentrazzjoni tal-plażma mnaqqsa ta' saxagliptin u koncentrazzjoni miżjuda tal-metabolit ewlieni tiegħu. Il-kontroll glicemiku għandu jkun valutat b'attenzjoni meta saxagliptin huwa użat b' mod konkomitanti ma' induċitur CYP3A4/5 qawwi.

Fi studji li twettqu f'individwi f'saħħithom, la l-farmakokinetiċi ta' saxagliptin u lanqas il-metabolit ewlieni tiegħu ma tiddlu b' mod sinifikattiv minn metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, omeprazole, antacids jew famotidine.

Dapagliflozin: Wara l-ġhoti ta' dapagliflozin flimkien ma' rifampicin (induċitur ta' trasportaturi varji attivi u enzimi metabolanti-fil-mediċina) tnaqqis ta' 22% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin (AUC) kien osservat, imma mingħajr effett klinikament sinifikattiv fuq l-eliminazzjoni tal-glucose fl-awrina ta' 24-siegħa. L-ebda aġġustament tad-doża mhu rakkomandat. Effett klinikament rilevanti ma' induċituri oħrajn (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) mhuwiex mistenni.

Wara l-ġhoti ta' dapagliflozin flimkien ma' aċidu mefenamic (inibitur ta' UGT1A9) dehret zieda ta' 55% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin, imma mingħajr effett klinikament sinifikattiv fuq l-eliminazzjoni tal-glucose fl-awrina ta' 24-siegħa.

Effett ta' saxagliptin jew dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Saxagliptin: Saxagliptin ma biddilx b' mod sinifikanti l-farmakokinetiċi ta' metformin, glibenclamide (substrat CYP2C9), pioglitazone [substrat CYP2C8 (ewlieni) u CYP3A4 (minuri)], digoxin (substrat P-gp), simvastatin (substrat CYP3A4), il-komponenti attivi ta' kontraċettiv kombinat li jittieħed mill-ħalq (ethinylestradiol u norgestimate), diltiazem jew ketoconazole.

Dapagliflozin: Fi studji tal-interazzjoni imwettqa f'individwi f'saħħithom, prinċiparjament bl-użu tad-disinn ta' doża-waħda, dapagliflozin ma biddilx il-farmakokinetiċi ta' metformin, pioglitazone [substrat CYP2C8 (ewlieni) u CYP3A4 (minuri)], sitagliptin, glimepiride (substrat CYP2C9) hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (substrat P-gp) jew warfarin (S-warfarin, substrat CYP2C9), jew l-effetti antikoagulatorji ta' warfarin kif imkejla mill-INR. Il-kombinament ta' doża waħda ta' dapagliflozin ta' 20 mg u simvastatin (substrat CYP3A4) irriżulta f'żieda ta' 19% fl-AUC ta' simvastatin u żieda ta' 31% fl-AUC tal-aċidu tas-simvastatin. Iż-żieda fl-esponiment ta' simvastatin u l-aċidu ta' simvastatin mhumiex 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 mhumiex affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jieħdu inibituri SGLT2. Huwa rrakkomandat l-użu ta' metodi alternattivi biex timmonitorja l-kontroll glicemiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' saxagliptin u dapagliflozin f'nisa tqal. L-istudji fl-annimali b'saxagliptin urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f' doži għoljin (ara sezzjoni 5.3). L-istudji ta' dapagliflozin fil-firien urew tossiċità fil-kilwa li qed tiżviluppa fil-perjodu taż-żmien li jikkorespondi mat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala umana (ara sezzjoni 5.3). Għaldaqstant, Qtern ma għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk tkun osservata t-tqala, it-trattament bi Qtern għandu jitwaqqaf.

Treddigh

Mhux magħruf jekk saxagliptin u dapagliflozin u/jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati fil-halib tas-sider. L-istudji fl-annimali urew l-eliminazzjoni ta' saxagliptin u/jew il-metabolit tiegħu fil-halib. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet l-eliminazzjoni ta' dapagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b' mod farmakoloġiku fit-treddigh tal-frieh (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Qtern ma għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' saxagliptin u dapagliflozin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Fil-firien irġiel u nisa, dapagliflozin ma wera l-ebda effett fuq il-fertilità fi kwalunkwe doża ittestjata. L-effetti fuq il-fertilità ġew osservati bl-użu ta' saxagliptin fil-firien irġiel u nisa f' doži għoljin li jipproduċu sinjali ċari ta' tossiċità (ara sezzjoni 5.3).

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

Qtern m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta qed issuq jew thaddem magni, għandu jitqies li l-isturdament ġie rrapportat fi studji bl-użu kombinat ta' saxagliptin u dapagliflozin. Barraminhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija jekk jintuża f' kombinament ma' prodotti mediċinali antidijabetiċi oħra magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija (eż. sulphonylureas).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin

Il-kombinament ta' saxagliptin tal-5 mg u dapagliflozin tal-10 mg f' 1 169 adult bid-dijabete mellitus tat-tip 2 (T2DM) u l-kontroll inadegwat glicemiku fuq metformin kien evalwat ma' tliet provi kliniċi tal-fażi 3, randomizzati, double-blind, kontroll attiv/placebo-, grupp parallel, multi-ċentri sa 52 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). L-analiżi tas-sigurtà miġbura kienet tikkonsisti minn 3 gruppi ta' trattament: saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin (492 individwi), saxagliptin kif ukoll metformin (336 individwi), u dapagliflozin kif ukoll metformin (341 individwi). Il-profil tas-sigurtà dwar l-użu kombinat ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin kien komparabbli mar-reazzjonijiet avversi indentifikati l-mono-komponenti rispettivi.

L-incidenta ta' ipoglicemija kienet baxxa (1.4 %) f'individwi trattati fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin. Ma kinux irrapportati episodji ta' ipoglicemija magguri, u l-ebda individwu ma waqqaf it-trattament ta' studju minhabba l-ipoglicemija.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti assoċjati ma' Qtern huma infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (komuni hafna), ipoglicemija meta jintuza ma' SU (komuni hafna), u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (komuni). F'kazijiet rari tista' ssehh ketoacidozi dijabetika (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li huma preżentati f'tabella 1. Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq id-*data* miġbura fil-qosor tal-provi kliniċi b'kombinament ta' saxagliptin/dapagliflozin, kif ukoll fuq provi kliniċi, studji dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq bil-monokomponenti. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza kienu definiti skont komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$, mhux komuni $\geq 1/1000$ sa $< 1/100$, rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1. Kompilazzjoni ta' reazzjonijiet avversi rrapportati

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni ^A	Mhux komuni ^B	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq ¹	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina ² , vulvovaginitis, balanitis u infezzjoni tal-ġenitali relatata ³ , gastroenterite ^D ,	Infezzjoni fungali		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier) ^{C,F,7}	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ^C	Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku ^C		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija ^D (meta użat ma' SU)	Dislipidemija ⁴	Tnaqqis fil-volum ^F , għatx	Ketoacidozi dijabetika ^{F,G,7} ,		
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, sturdament				
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh addominali ^C , dijarea, dispepsja ^D , gastrite ^D , dardir ^C , rimettar ^D	Stitikezza, halq niexef, pankreatite ^C			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx ⁵	Dermatite ^C , prurite ^C , urtikarja ^C	Angjoedema ^C		Pemfigojd bulluża ^{C,7}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, ugħigh fid-dahar, mijalġja ^D				
Disturbi fil-kliewi		Disurja,	Nokturja			

u fis-sistema urinarja		poliurja ^{D,6}				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Problema fil-funzjoni erettili, prurite ġenitali, prurite vulvovaginali			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Ghejja ^D , edima periferika ^D				
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina mill-kliewi waqt it-trattament inizjali ^F , zieda fl-ematokrit ^E	Żieda tal-krejinina fid-demm waqt it-trattament inizjali ^F , zieda fl-urea fid-demm, tnaqqis fil-piż			

^A Reazzjonijiet avversi rrapportati $f \geq 2\%$ tal-individwi trattati bl-użu kombinat ta' saxagliptin + dapagliflozin fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, jew jekk rrapportati $f < 2\%$ fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, kienu bbażati fuq id-*data* dwar il-mono-komponenti individwali.

^B Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi mhux komuni kollha kienu bbażati fuq id-*data* dwar il-mono-komponenti individwali

^C Ir-reazzjoni avversa toriġina minn saxagliptin jew dapagliflozin wara d-*data* mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

^D Ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati $f \geq 2\%$ tal-individwi bi kwalunkwe mono-komponent u $\geq 1\%$ aktar minn placebo, iżda mhux fl-analiżi miġbura.

^E Valuri tal-ematokrit $> 55\%$ ġew irrapportati f'1.3% tal-individwi trattati b'dapagliflozin 10 mg meta mqabbla ma' 0.4% tal-individwi bi placebo.

^F Il-frekwenza hija bbażata fuq episodji fil-programm kliniku ta' dapagliflozin.

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

¹ L-infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: nażofaringite, influwenza, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, faringite, rinite, sinużite, faringite batterjali, tonsillite, tonsillite akuta, laringite, faringite virali, u infezzjoni virali fl-apparat respiratorju ta' fuq.

² Infezzjoni fl-apparat tal-awrina tinkludi t-termini preferuti li ġejjin: infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina *Escherichia*, pajelonefrite u prostatite.

³ Vulvovaginitis, balanitis u infezzjonijiet ġenitali relatati jinkludu t-termini preferuti: infezzjoni vulvo-vaginali mikotika, balanopostite, infezzjoni ġenitali fungali, infezzjoni vaginali, u vulvovaginite.

⁴ Dislipidemija tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: dislipidemija, iperlipidimja, iperkolesterolemija, u ipertrigliceridimija.

⁵ Raxx ġie rrapportat waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' saxagliptin u dapagliflozin. Termini ppreferuti rrapportati fi provi kliniċi ta' dapagliflozin inkludew f'ordni skont il-frekwenza: raxx, raxx ġeneralizzat, raxx pruritiku, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx pustulari, raxx vaxxikulari, u raxx eretematuż.

⁶ Poliurja tinkludi t-termini preferuti li ġejjin: poliurja u pollakurja.

⁷ Ara sezzjoni 4.4

SU = sulphonylurea

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: L-avvenimenti avversi rrapportati ta' vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati mill-analiżi tas-sigurtà miġbura kienu jirriflettu l-profil tas-sigurtà ta' dapagliflozin. Avvenimenti avversi ta' infezzjoni ġenitali kienu rrapportati fi 3.0% fil-grupp ta'

saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin, 0.9% tal-grupp saxagliptin kif ukoll metformin u 5.9% tal-individwi fil-grupp dapagliflozin kif ukoll metformin. Il-maġġoranza tal-avvenimenti avversi tal-infezzjoni ġenitali kienu rrapportati fin-nisa (84% tal-individwi b'infezzjoni ġenitali) kienu ħfief jew moderati fl-intensità, ta' okkorrenza waħda u hafna mill-pazjenti komplew bit-terapija.

Ipoglicemija

Fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, l-inċidenza globali tal-ipoglicemija (l-avvenimenti kollha rrapportati inkluż dawk b'FPG laboratorju ċentrali ≤ 3.9 mmol/L) kienet 2.0 % f'individwi ttrattati b'saxagliptin 5 mg kif ukoll dapagliflozin 10 mg kif ukoll metformin (terapija kombinata), 0.6% fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll metformin, u 2.3% fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll metformin.

Fi studju ta' 24 ġimgħa li qabbel il-kombinazzjoni ta' saxagliptin u dapagliflozin kif ukoll metformin bi jew mingħajr SU, ma' insulina kif ukoll metformin bi jew mingħajr SU, ir-rati tal-inċidenza globali għall-ipoglicemija f'pazjenti mingħajr trattament ta' sfond ta' SU, kienu 12.7 % għall-kombinazzjoni meta mqabbla ma' 33.1 % għall-insulina. Ir-rati tal-inċidenza globali tal-ipoglicemija f'żewġ studji ta' 52 ġimgħa li qabblu t-terapija kombinata ma' glimepiride (SU) kienu: għall-1^{el} studju, 4.2 % għat-terapija kombinata kontra 27.9 % għal glimepiride kif ukoll metformin kontra 2.9 % għal dapagliflozin kif ukoll metformin; għat-2ⁿⁱ studju, 18.5 % għat-terapija kombinata kontra 43.1 % għal glimepiride kif ukoll metformin.

Tnaqqis fil-volum

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: Avvenimenti li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum (pressjoni baxxa, deidrazzjoni, u ipovolemja) kienu rrapportati f'żewġ individwi (0.4%) fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin (avveniment avvers serju [SAE] tas-sinkope u AE ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina), u 3 individwi (0.9%) fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll metformin (2 AEs ta' sinkope u 1 ta' pressjoni baxxa).

Avvenimenti relatati ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: Fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi relatati ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi kienet 2.0% tal-individwi fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin, 1.8% tal-individwi fil-grupp saxagliptin kif ukoll metformin, u 0.6% tal-individwi fil-grupp dapagliflozin kif ukoll metformin. Individwi b'avvenimenti avversi ta' indeboliment tal-kliwi kellhom valuri medji eGFR aktar baxxi fil-linja bażi ta' 61.8 mL/min/1.73m² meta mqabbla ma' 93.6 mL/min/1.73m² fil-popolazzjoni ġenerali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu meqjusa mhux serji, ħfief jew moderati fl-intensità, u solvuti. Il-bidla f'eGFR medju mil-linja bażi f'ġimgħa 24 kienet ta' -1.17 mL/min/1.73m² fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin, -0.46 mL/min/1.73m² f'saxagliptin kif ukoll metformin, u 0.81 mL/min/1.73m² f'dapagliflozin kif ukoll metformin.

Dapagliflozin: Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi relatati ma' kreatinina miżjuda għal dapagliflozin bhala monokomponent. Iż-żidiet fil-kreatinina kienu ġeneralment tranżitorji waqt it-trattament kontinwu jew riversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (gangrene ta' Fournier)

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

Fl-isudju tal-eżiti kardjovaskulari ta' dapagliflozin (DECLARE) b'17 160 pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u żmien ta' esponiment medjan ta' 48 xahar, ġew irrappurtati total ta' 6 każijiet ta' gangrene ta' Fournier, wieħed fil-grupp ittrattat b'dapagliflozin u 5 fil-grupp tal-plaċebo.

Ketoacidożi dijabetika

Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari ta' dapagliflozin (DECLARE), bi żmien ta' esponiment medjan ta' 48 xahar, ġew irrappurtati avvenimenti ta' DKA f'27 pazjent fil-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u 12-il pazjent fil-grupp tal-plaċebo. L-avvenimenti seħhew imqassmin indaqs matul il-perjodu tal-istudju. Mis-27 pazjent b'avvenimenti ta' DKA fil-grupp ta' dapagliflozin, 22 kellhom trattament bl-insulina

konkomitanti meta seħħ l-avveniment. Il-fatturi preċipitanti għal DKA kienu kif mistennija f'popolazzjoni b'dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: Fl-analiżi dwar is-sigurtà miġbura, l-infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (UTIs) kienu bbilanċjati madwar it-3 gruppi ta' trattament: 5.7% fil-grupp saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin, 7.4% fil-grupp kif ukoll metformin u 5.6% fil-grupp dapagliflozin kif ukoll metformin. Pazjent wiehed fil-grupp saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin esperjenza pjelonefrite SAE u waqqaf it-trattament. Il-maġġoranza tal-avvenimenti avversi tal-infezzjoni fl-apparat tal-awrina kienu rrapportati fin-nisa (81% tal-individwi b'UTI), kollha kienu ħfief jew moderati fl-intensità u ħafna pazjenti komplew bit-terapija.

Sejbiet tal-laboratorju

Tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti

Saxagliptin: F'għabra ta' 5 studji kkontrollati mil-plaċebo, zieda żgħira fl-għadd ta' limfoċiti assolut kien osservat, bejn wiehed u ieħor 100 ċellola/microl fir-rigward tal-plaċebo. L-għadd ta' limfoċiti assolut medju baqa' stabbli b'dożaġġ ta' kuljum idum sa 102 ġimġat. Dan it-tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti assolut medju ma kienx assoċjat ma' reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti.

Lipidi

Kombinament ta' saxagliptin/dapagliflozin: Data mill-fergħat ta' trattament ta' 3 provi tal-fażi 3 ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin, uriet xejriet ta' żidiet medji fil-perċentwal mil-linja bażi (aġġustat għall-eqreb għaxra) fil-kolesteroli totali (C Totali), (li jvarja minn 0.4% sa 3.8%), LDL-C (li jvarja minn 2.1% sa 6.9%) u HDL-C (li jvarja minn 2.3% sa 5.2%) flimkien ma' tnaqqis medju mil-linja bażi fi triglycerides (li jvarja minn -3.0% sa -10.8%).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: Mill-1 169 individwu trattati fid-data tas-sigurtà miġbura mit-3 provi kliniċi, 1 007 individwi (86.1%) kellhom < 65 sena, 162 individwu (13.9%) kellhom ≥ 65 sena, u 9 individwi (0.8%) kellhom ≥ 75 sena. Ġeneralment, l-aktar avvenimenti avversi rrapportati f'individwi ≥ 65 sena kienu simili għal dawk < 65 sena. L-esperjenza terapewtika f'pazjenti ta' 65 sena jew akbar hija limitata, u hija limitata ħafna f'pazjenti ta' 75 sena jew akbar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar doża eċċessiva bid-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin. F'każ ta' doża eċċessiva, trattament xieraq ta' appoġġ għandu jinbeda kif iddettat mill-istat kliniku tal-pazjent.

Saxagliptin

Saxagliptin ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-intervall tal-QTc jew fuq ir-rata tal-qalb b'doži orali sa 400 mg kuljum għal ġimagħtejn (80 darba d-doża rakkomandata). Saxagliptin u l-metabolit ewlieni tiegħu jitneħħew permezz ta' emodijalizi (23% tad-doża fuq perjodu ta' erba' sigħat).

Dapagliflozin

Dapagliflozin ma weriex xi tossicità f'individwi b'saħħithom b'doži orali waħdanin sa 500 mg (50 darba id-doža rakkomandata massima tal-bniedem). Dawn l-individwi kellhom glucose li seta' jigi identifikat fl-awrina għal perjodu ta' żmien relatat mad-doža (tal-inqas 5 ijiem għad-doža ta' 500 mg), bl-ebda rapport ta' deidratazzjoni, ipotensjoni jew żbilanċ fl-elettroliti, u bl-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-intervall tal-QTc. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili għall-plaċebo. Fi studji kliniċi fejn ingħataw doži ta' darba kuljum sa 100 mg (10 darbiet id-doža massima rakkomandata tal-bniedem) għal ġimagħtejn f'individwi b'saħħithom u individwi b'dijabete tat-tip 2, l-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ftit oġhla mill-plaċebo u ma kinitx relatata mad-doža. Ir-rati ta' avvenimenti avversi inkluż deidratazzjoni jew ipotensjoni kienu simili għall-plaċebo, u ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti relatata mad-doža fil-parametri tal-laboratorju, inkluż l-elettroliti tas-seru u l-bijomarkaturi tal-funzjoni tal-kliewi. It-tneħħija ta' dapagliflozin permezz ta' emodijalisi ma ġietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati għad-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jittieħdu mill-ħalq għall-glucose fid-demm, ATC kodiċi: A10BD21

Mekkanizmu ta' azzjoni

Dan il-prodott mediċinali jikkombina saxagliptin u dapagliflozin b'mekkanizmi ta' azzjoni li jikkomplimentaw lil xulxin sabiex itejbu -kontroll glicemiku. Saxagliptin, permezz ta' inibizzjoni selettiva ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), itejjeb is-sekrezzjoni tal-insulina medjata mill-glucose (effett inkretin). Dapagliflozin, inibitur selettiv tal-ko-trasportatur tas-sodium glucose 2 (SGLT-2), jinibixxi l-assorbiment mill-ġdid tal-glucose fil-kliewi indipendentament mill-insulina. L-azzjonijiet taż-żewġ prodotti mediċinali huma regolati mill-livell tal-glucose fil-plażma.

Saxagliptin huwa inibitur qawwi ħafna (K_i : 1.3 nM), selettiv, reversibbli u kompetittiv ta' DPP-4, enzimu responsabbli għat-tkissir tal-ormoni tal-inkretin. Dan jirriżulta f'żieda dipendenti fuq il-glucose fis-sekrezzjoni tal-insulina, b'hekk jitnaqqas is-sawm u konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm wara l-ikel.

Dapagliflozin huwa inibitur qawwi ħafna (K_i : 0.55 nM), selettiv u reversibbli tal-ko-trasportatur tas-sodium glucose 2 (SGLT2). Dapagliflozin jibblokka l-assorbiment mill-ġdid tal-glucose iffiltrat mis-segment S1 ta' tubulu tal-kliewi, effettivament ibaxxi l-glucose fid-demm b'mod dipendenti fuq il-glucose u b'mod indipendenti mill-insulina. Dapagliflozin itejjeb kemm il-livelli tal-glucose fil-plażma tas-sawm u wara l-ikel billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-glucose fil-kliewi li jwassal għal eliminazzjoni tal-glucose fl-awrina. L-eliminazzjoni miżjuda tal-glucose fl-awrina bl-inibizzjoni SGLT2 tipproduċi dijuresi osmotika, u tista' tirriżulta fi tnaqqis ta' BP sistolika.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, l-għoti ta' saxagliptin inibixxa l-attività tal-enzimu DPP-4 matul perjodu ta' 24 siegħa. L-inibizzjoni tal-attività tal-plażma DPP-4 permezz ta' saxagliptin għal tal-anqas 24 siegħa wara l-għoti mill-ħalq ta' saxagliptin hija minħabba qawwa għolja, affinità għolja, u irbit estiz sas-sit attiv. Wara kwantità ta' glucose mill-ħalq, dan iproduċa f'żieda ta' darbejn sa tliet darbiet aktar f'livelli ta' ċirkolazzjoni ta' peptide-1 (GLP-1) li qisu glucagon u polypeptide insulinotropika li tiddependi mill-glucose (GIP), konċentrazzjonijiet imnaqqsa tal-glucagon, u zieda f'kemm juru rispons iċ-ċelloli beta, li jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oġhla ta' insulina u C-peptide. Iż-żieda fl-insulina minn ċelloli beta pankreatiċi u t-tnaqqis tal-glucagon minn ċelloli alfa pankreatiċi kienet assoċjata ma' konċentrazzjonijiet aktar baxxi ta' glucose fis-sawm u tnaqqis fill-ħarġa tal-glucose wara kwantità ta' glucose mill-ħalq jew ikla.

L-effett glukureniku ta' dapagliflozin kien osservat wara l-ewwel doża, huwa kontinwu matul l-intervall ta' 24 siegħa tad-doża, u huwa sostnut matul iż-żmien tat-ttrattament. Żidiet fl-ammont ta' glucose eliminat fl-awrina kienu osservati f'individwi f'saħħithom u f'individwi bid-dijabete mellitus tat-tip 2 wara l-ghoti ta' dapagliflozin. Bejn wiehed u ieħor 70 g ta' glucose kienu eliminati fl-awrina kuljum (jikkorrespondu għal 280 kcal/jum) b'doża ta' dapagliflozin ta' 10 mg/jum f'individwi bid-dijabete mellitus tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Evidenza ta' eliminazzjoni tal-glucose sostnuta dehret f'individwi bid-dijabete mellitus tat-tip 2 li ngħataw dapagliflozin 10 mg/jum sa sentejn. L-eliminazzjoni tal-uric acid fl-awrina żdied ukoll b'mod tranżitorju (għal 3-7 ijiem) u akkumpanjat minn tnaqqis sostnut fil-koncentrazzjoni tal-uric acid tas-serum. F'24 ġimgħa, it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-uric acid tas-serum ivarja minn -48.3 sa -18.3 micromoles/L (-0.87 to -0.33 mg/dL).

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' saxagliptin tal-5 mg/dapagliflozin tal-10 mg kienu evalwati fi tliet provi kliniċi tal-Fażi 3, randomizzati, double-blind, kontroll attiv/plaċebo f'1 169 individwu adult bid-dijabete mellitus tat-tip 2. Prova waħda b'saxagliptin u dapagliflozin miżjuda b'mod konkomitanti ma' metformin twettqet għal 24 ġimgħa. Żewġ provi ta' terapija add-on, li žiedu jew dapagliflozin ma' saxagliptin kif ukoll metformin jew saxagliptin ma' dapagliflozin kif ukoll metformin, twettqu wkoll għal 24 ġimgħa segwiti minn estensjoni ta' 28 ġimgħa ta' perjodu ta' trattament. Il-profil tas-sigurtà tal-użu kombinat ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin f'dawn il-provi sa 52 ġimgħa kien komparabbli mal-profil tas-sigurtà tal-mono-komponenti.

Kontroll glicemiku

Terapija konkomitanti b'saxagliptin u dapagliflozin f'pazjenti kontrollati b'mod inadegwat fuq metformin

Total ta' 534 pazjent adult bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u kontroll glicemiku inadegwat b'metformin biss (HbA1c \geq 8% u \leq 12%), ipparteċipa f'din il-prova ta' superjorità kkontrollata b'komparatur attiv, randomizzata, double-blind, ta' 24-ġimgħa sabiex iqabbel il-kombinament ta' saxagliptin u dapagliflozin miżjuda flimkien ma' metformin, kontra saxagliptin (inibitur ta' DPP-4) jew dapagliflozin (inibitur ta' SGLT-2) miżjuda ma' metformin. Il-pazjenti kienu mħallta b'mod randomizzat għal wiehed mit-tliet gruppi ta' trattament double-blind sabiex jirċievu saxagliptin tal-5 mg u dapagliflozin tal-10 mg miżjuda ma' metformin, saxagliptin tal-5 mg u plaċebo miżjuda ma' metformin, jew dapagliflozin tal-10 mg u plaċebo miżjuda ma' metformin.

Il-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin laħaq tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fl-HbA1c kontra jew il-grupp ta' saxagliptin jew il-grupp ta' dapagliflozin f'24 ġimgħa (ara tabella 2).

Tabella 2. HbA1c fil-ġimgħa 24 fi studju kkontrollat attivament li jqabbel il-kombinament ta' saxagliptin u dapagliflozin miżjuda flimkien ma' metformin jew b'saxagliptin jew dapagliflozin miżjuda ma' metformin

Parametru ta' effikaċja	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) fil-ġimgħa 24¹			
Linja bażi (medja)	8.93	9.03	8.87
Bidla mil-linja bażi (medja agġustata ³) (95% intervall ta' kunfidenza [CI])	-1.47 (-1.62, -1.31)	-0.88 (-1.03, -0.72)	-1.20 (-1.35, -1.04)

Differenza minn saxagliptin + metformin (medja aġġustata ³) (95% CI)	-0.59 ⁴ (-0.81, -0.37)	-	-
Differenza minn dapagliflozin + metformin (medja aġġustata ³) (95% CI)	-0.27 ⁵ (-0.48, -0.05)	-	-

1. LRM = Mizuri ripetuti longitudinali (bl-użu ta' valuri qabel is-salvatagġ).

2. Pazjenti trattati u mhallta b'mod randomizzat.

3. Il-medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

4. p-valur < 0.0001.

5. p-valur=0.0166.

Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dan l-istudju kellhom HbA1c tal-linja bażi ta' > 8% (ara tabella 3). Il-kombinament ta' saxagliptin u dapagliflozin miżjuda ma' metformin wera b'mod konsistenti tnaqqis akbar ta' HbA1c irrispettivament mil-linja bażi ta' HbA1c meta mqabbel ma saxagliptin jew dapagliflozin miżjuda waħedhom ma' metformin. F'analizi separata speċifikata minn qabel ta' sottogrupp, it-tnaqqis medju mil-linja bażi f'HbA1c kien ġeneralment akbar għal pazjenti b'valuri oghla tal-linja bażi ta' HbA1c.

Tabella 3. Analizi tas-sottogrupp ta' HbA1c permezz tal-linja bażi ta' HbA1C fil-ġimgħa 24 f'individwi randomizzati

Trattament	Bidla medja aġġustata minn HbA1c tal-linja bażi mil-linja bażi		
	< 8.0%	≥ 8% sa < 9.0%	≥ 9.0%
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Bidla medja aġġustata mil-linja bażi (95% CI)	-0.80 (n=37) (-1.12, -0.47)	-1.17 (n=56) (-1.44, -0.90)	-2.03 (n=65) (-2.27, -1.80)
Saxagliptin + metformin Bidla medja aġġustata mil-linja bażi (95% CI)	-0.69 (n=29) (-1.06, -0.33)	-0.51 (n=51) (-0.78, -0.25)	-1.32 (n=63) (-1.56, -1.09)
Dapagliflozin + metformin Bidla medja aġġustata mil-linja bażi (95% CI)	-0.45 (n=37) (-0.77, -0.13)	-0.84 (n=52) (-1.11, -0.57)	-1.87 (n=62) (-2.11, -1.63)

n = in-numru ta' individwi b'linja bażi mhux nieqsa u valur tal-ġimgħa 24.

Proporzjon ta' pazjenti li jilħqu HbA1c < 7%

Wieħed u erbghin punt erba' fil-mija (41.4%) (95% CI [34.5, 48.2]) ta' pazjenti fil-grupp ta' kombinament ta' saxagliptin u dapagliflozin laħqu livelli ta' HbA1c ta' anqas minn 7% meta mqabbla ma' 18.3% (95% CI [13.0, 23.5]) ta' pazjenti fil-grupp ta' saxagliptin u 22.2% (95% CI [16.1, 28.3]) ta' pazjenti fil-grupp ta' dapagliflozin.

Terapija add-on b'dapagliflozin f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat minn saxagliptin kif ukoll metformin

Studju ta' 24-ġimgħa randomizzat, double-blind, ikkontrollat minn placebo qabbel iż-żieda sekwenzjali ta' dapagliflozin tal-10 mg ma' saxagliptin tal-5 mg u metformin maż-żieda tal-placebo ma' saxagliptin tal-5 mg (inibitur ta' DPP-4) u metformin f'pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u kontroll glicemiku inadegwat (HbA1c ≥ 7% u ≤ 10.5%). Tliet mija u għoxrin (320) individwu kien

randomizzati b' mod ugwali jew fil-grupp ta' trattament ta' dapagliflozin miżjud ma' saxagliptin kif ukoll metformin jew grupp ta' trattament ta' placebo kif ukoll saxagliptin kif ukoll metformin. Il-pazjenti li lestew il-perjodu ta' studju inizjali ta' 24 ġimgħa kienu eliġibbli sabiex jidhlu f'estensjoni ta' studju fit-tul ta' 28 ġimgħa (52 ġimgħa). Il-profil tas-sigurtà ta' dapagliflozin miżjud ma' saxagliptin kif ukoll metformin fil-perjodu ta' trattament fit-tul kien konsistenti ma' dak osservat minn qabel fl-esperjenza tal-prova klinika għall-istudju ta' terapija konkomitanti u dak osservat fil-perjodu ta' trattament ta' 24-ġimgħa f'dan l-istudju.

Il-grupp b' dapagliflozin miżjud b' mod sekwenzjali ma' saxagliptin u metformin lahaq żidiet akbar (p-valur < 0.0001) li huma statistikament sinifikanti f'HbA1c kontra l-grupp bi placebo miżjud b' mod sekwenzjali mal-grupp ta' saxagliptin kif ukoll metformin f'24 ġimgħa (ara tabella 4). L-effett f'HbA1c osservat fil-ġimgħa 24 kien sostnut fil-ġimgħa 52.

Terapija add-on b' saxagliptin f' pazjenti kkontrollati b' mod inadegwat minn dapagliflozin kif ukoll metformin

Studju ta' 24-ġimgħa randomizzat, double-blind, ikkontrollat minn placebo mwettaq fuq pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u kontroll glicemiku inadegwat (HbA1c \geq 7% and \leq 10.5%) fuq metformin u dapagliflozin waħedhom, qabel iż-żieda sekwenzjali ta' saxagliptin tal-5 mg ma' dapagliflozin tal-10 mg u metformin, 153 pazjent kienu randomizzati fil-grupp ta' trattament ta' saxagliptin miżjud ma' dapagliflozin kif ukoll metformin, u 162 pazjent kienu randomizzati fil-grupp ta' trattament ta' placebo miżjud ma' dapagliflozin kif ukoll metformin. Il-pazjenti li lestew il-perjodu ta' studju inizjali ta' 24 ġimgħa kienu eliġibbli sabiex jidhlu f'estensjoni ta' studju fit-tul ta' 28 ġimgħa (52 ġimgħa). Il-profil tas-sigurtà ta' saxagliptin miżjud ma' dapagliflozin kif ukoll metformin fil-perjodu ta' trattament fit-tul kien konsistenti ma' dak osservat minn qabel fl-esperjenza tal-prova klinika għall-istudju ta' terapija konkomitanti u dak osservat fil-perjodu ta' trattament ta' 24-ġimgħa f'dan l-istudju.

Il-grupp b' saxagliptin miżjud b' mod sekwenzjali ma' dapagliflozin u metformin lahaq żidiet akbar (p-valur < 0.0001) li huma statistikament sinifikanti f'HbA1c kontra l-grupp bi placebo miżjud b' mod sekwenzjali mal-grupp ta' saxagliptin kif ukoll metformin f'24 ġimgħa (ara tabella 4). L-effett f'HbA1c osservat fil-ġimgħa 24 kien sostnut fil-ġimgħa 52.

Tabella 4. Bidla f'HbA1c mil-linja bażi fil-ġimgħa 24 bl-esklużjoni tad-data wara s-salvataġġ ta' individwi randomizzati-studji MB102129 u CV181168

Parametru ta' effikaċja	Provi kliniċi add-on sekwenzjali			
	Studju MB102129		Studju CV181168	
	Dapagliflozin tal-10 mg miżjud ma' saxagliptin tal-5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin tal-5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin tal-5 mg miżjud ma' dapagliflozin tal-10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin tal-10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) fil-ġimgħa 24*				
Linja bażi (medja)	8.24	8.16	7.95	7.85
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata [‡]) (95% CI)	-0.82 (-0.96, 0.69)	-0.10 (-0.24, 0.04)	-0.51 (-0.63, -0.39)	-0.16 (-0.28, -0.04)

Differenza fl-effett ta' HbA1c		
Medja aġġustata	-0.72	-0.35
(95% CI)	(-0.91, -0.53)	(-0.52, -0.18)
valur-p	< 0.0001	< 0.0001

* LRM = Miżuri ripetuti longitudinali (bl-użu ta' valuri qabel is-salvataġġ).

† N huwa n-numru ta' pazjenti trattati u mħallta b'mod randomizzat.

‡ Il-medja tal-anqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

Proporzjon ta' pazjenti li jilħqu HbA1c < 7%

Il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu HbA1c < 7.0% fil-gimgha 24 fit-terapija ta' zieda għall-prova ta' dapagliflozin għal saxagliptin kif ukoll metformin kien oghla fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll saxagliptin kif ukoll metformin 38.0% (95% CI [30.9, 45.1]) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo kif ukoll saxagliptin kif ukoll metformin 12.4% (95% CI [7.0, 17.9]). L-effett f'HbA1c osservat fil-gimgha 24 kien sostnut fil-gimgha 52. Il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu HbA1c < 7% fil-gimgha 24 għall-prova ta' terapija miżjuda b'saxagliptin għal dapagliflozin kif ukoll metformin kien oghla fil-grupp saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin 35.3% (95% CI [28.2, 42.2]) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo kif ukoll saxagliptin kif ukoll metformin 23.1% (95% [16.9, 29.3]). L-effett f'HbA1c osservat fil-gimgha 24 kien sostnut fil-gimgha 52.

Piż tal-ġisem

Fl-istudju konkomitanti, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fil-gimgha 24 (bl-esklużjoni tad-data wara s-salvataġġ) kienet -2.05 kg (95% CI [-2.52, -1.58]) fil-grupp ta' saxagliptin tal-5 mg kif ukoll dapagliflozin tal-10 mg kif ukoll metformin u -2.39 kg (95% CI [-2.87, -1.91]) fil-grupp dapagliflozin tal-10 mg kif ukoll metformin, filwaqt li l-grupp ta' saxagliptin tal-5 mg kif ukoll metformin ma kellux bidla (0.00 kg) (95% CI [-0.48, 0.49]).

Pressjoni tad-demmm

It-trattament bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin irriżulta f'bidla mil-linja bażi għall-pressjoni tad-demmm sistolika li tvarja minn -1.3 sa -2.2 mm Hg u għall-pressjoni tad-demmm diastolika li tvarja minn -0.5 sa -1.2 mm Hg ikkawżata mill-effett diuretiku ħafif tagħha. L-effetti modesti li jbaxxu l-BP kienu konsistenti maż-żmien u numru simili ta' individwi kellhom BP sistolika < 130 mmHg jew BP diastolika < 80 mmHg fil-gimgha 24 matul il-gruppi ta' trattament.

Sigurtà kardjovaskulari

Fil-ġabra tat-tliet studji, avvenimenti kardjovaskulari (CV) li kienu aġġudikati u kkonfermati bhala avvenimenti CV kienu rrapportati f'total ta' 1.0% tal-individwi fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll dapagliflozin kif ukoll metformin, 0.6% fil-grupp ta' saxagliptin kif ukoll metformin, u 0.9% fil-grupp ta' dapagliflozin kif ukoll metformin.

Studji ta' eżiti kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2

Ma sar l-ebda studji ta' eżiti kardjovaskulari biex tiġi evalwata l-kombinazzjoni ta' saxagliptin/dapagliflozin.

Valutazzjoni ta' saxagliptin ta' riżultati vaskulari irregiistrata f'pazjenti bid-dijabete mellitus - trombolizi fi studju tal-infart mijokardijaku (SAVOR).

SAVOR kien prova b'riżultat CV f'16 492 pazjent b'HbA1c ≥ 6.5% u < 12% (12,959 b'mard CV stabbilit; 3 533 b'diversi fatturi ta' riskju biss) li kienu randomizzati għal saxagliptin (n=8 280) jew placebo (n=8 212) miżjuda ma' standards reġjonali ta' trattament għall-fatturi ta' riskju HbA1c u CV. Il-popolazzjoni ta' studju inkludiet dawk ≥ 65 sena (n=8 561) u ≥ 75 sena (n=2 330), b'indeboliment normali jew ħafif tal-kliewi (n=13 916) kif ukoll indeboliment moderat (n=2 240) jew sever (n=336) tal-kliewi.

Il-punt aħhari primarju tas-sigurtà (non-inferjorità) u effikaċja (superjorità) kien punt aħhari kompost li jikkonsisti fiż-żmien biex ikun-hemm-l-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe mill-avvenimenti CV

avversi maġġuri li ġejjin (MACE): Mewt CV, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija iskimika mhux fatali.

Wara segwitu medju ta' sentejn, il-prova laħqet il-punt aħhari primarju ta' sigurtà fejn uriet li saxagliptin ma żżidx ir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 meta mqabbel mal-plaċebo meta miżjud mat-terapija ta' sfond attwali.

Ma ġie osservat ebda benefiċċju għal MACE jew għall-mortalità b'kull kawża.

Komponent wiehed tal-punt aħhari kompożit sekondarju, id-dhul fl-isptar għall-insuffiċjenza tal-qalb, seħħ f'rata akbar fil-grupp ta' saxagliptin (3.5%) meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo (2.8%), b'sinifikat statistiku nominali li jiffavorixxi plaċebo [HR=1.27; (95% CI 1.07, 1.51); P=0.007]. Fatturi klinikament relevanti li jfassru żieda fir-riskju relattiv mal-lura b'saxagliptin ma setgħux jiġu identifikati b'mod definittiv. Individwi f'riskju oġġla li jiddaħhlu l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb, irrISPettivament mill-assenjazzjoni tat-trattament, setgħu jiġu identifikati permezz ta' fatturi ta' riskju magħrufa tal-insuffiċjenza tal-qalb bħal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb tal-linja bażi jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi. Madankollu, l-individwi fuq saxagliptin bi storja ta' insuffiċjenza tal-qalb jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi fil-linja bażi ma kinux f'riskju miżjud relattiv mal-plaċebo għall-punti aħharija komposti primarji jew sekondarji jew mortalità mill-kawżi kollha.

Punt ta' tmiem sekondarju ieħor, il-mortalità b'kull kawża, seħħ b'rata ta' 5.1% fil-grupp ta' saxagliptin u 4.6% fil-grupp tal-plaċebo. Imwiet kardjovaskulari kienu b'bilanċjati tul il-gruppi ta' trattament. Kien hemm żbilanċ numeriku f'imwiet mhux kardjovaskulari, b'aktar avvenimenti fuq saxagliptin (1.8%) minn plaċebo (1.4%) [HR=1.27; (95% CI 1.00, 1.62); P=0.051].

Effett ta' Dapagliflozin fuq Avvenimenti Kardjovaskulari (DECLARE)

Effett ta' Dapagliflozin fuq Avvenimenti Kardjovaskulari (DECLARE) kien studju kliniku internazzjonali, multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li sar biex jiġi ddeterminat l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo fuq eżiti kardjovaskulari meta jizdied ma' terapija ta' sfond attwali. Il-pazjenti kollha kellhom dijabete mellitus tat-tip 2 u jew mill-inqas żewġ fatturi ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali (età ta' ≥ 55 sena fl-irġiel jew ≥ 60 sena fin-nisa u waħda jew aktar minn dislipidemija, ipertensjoni jew użu attwali tat-tabakk) jew marda kardjovaskulari stbilita.

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

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

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

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (98%) użaw medikazzjoni dijabetika waħda jew aktar fil-linja bażi, inkluż metformin (82%), insulina (41%) u sulfonilurea (43%).

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

Avvenimenti kardjovaskulari avversi ewlenin

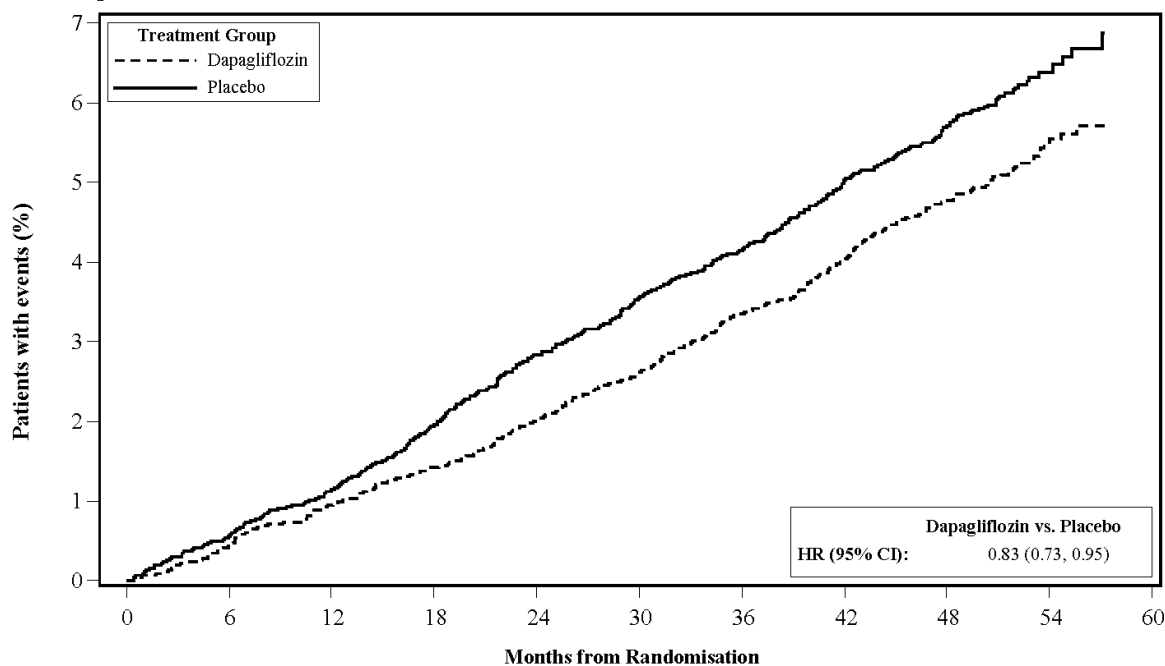
Dapagliflozin 10 mg wera nuqqas ta' inferjorità kontra l-placebo għall-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (p minn naħa waħda ta' < 0.001).

Insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjovaskulari

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

Il-benefiċċju tat-trattament ta' dapagliflozin fuq il-placebo gie osservat kemm fil-pazjenti bi kif ukoll mingħajr marda kardjovaskulari stabbilita, bi u mingħajr insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi, u kien konsistenti fis-sottogruppi ewlenin, inkluż l-età, is-sess, il-funzjoni tal-kliwi (eGFR) u r-reġjun.

Figura 1: Żmien għall-ewwel okkorrenza ta' rikoveru 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

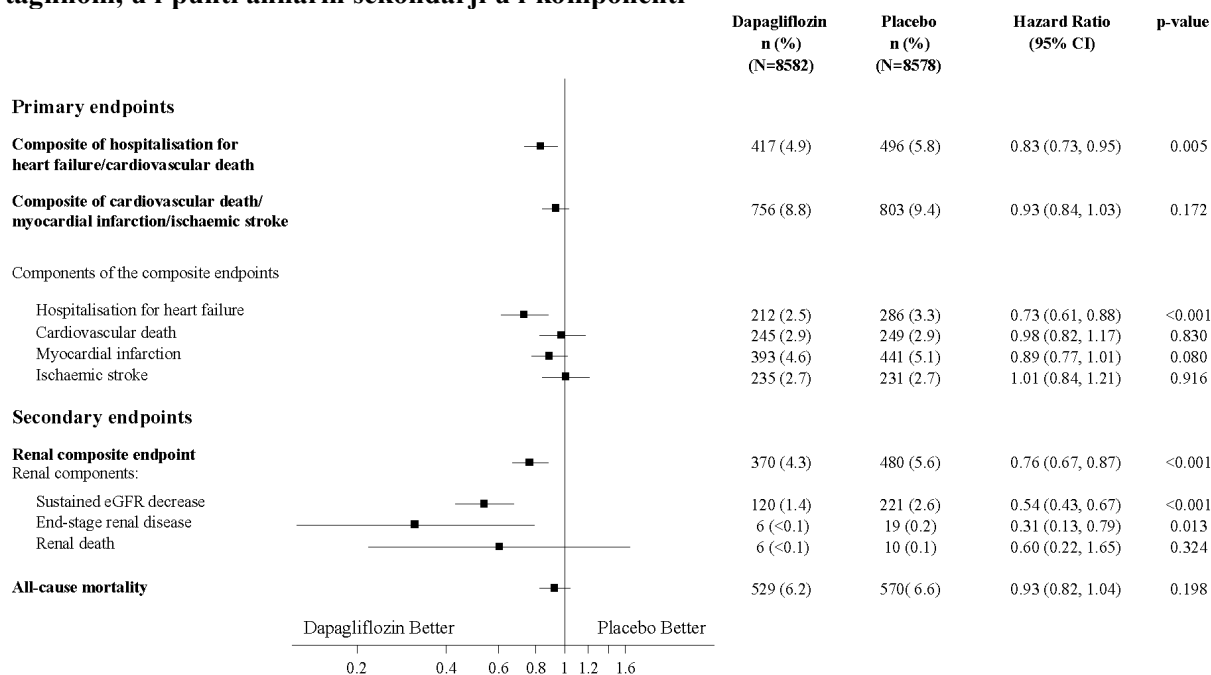
EN	MT
Treatment Group	Grupp ta' Trattament
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Plaċebo
Patients with events (%)	Pazjenti b'avvenimenti (%)
Months from Randomization	Xhur mir-Randomizzazzjoni
Dapagliflozin vs. Placebo	Dapagliflozin kontra Plaċebo
Patients at risk	Pazjenti f'riskju

Il-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 aħharin primarji u sekondarji jidheru f'Figura 2. Is-superjorità ta' dapagliflozin fuq il-placebo ma ntwerietx għal MACE ($p=0.172$). Il-punt aħhari tal-kompost renal u l-mortalità mill-kawżi kollha għalhekk ma ġewx ittestjati bħala parti mill-proċedura ta' ttestjar konfermatorju.

Figura 2: Effetti tat-trattament għall-punti aħharin tal-kompost primarju u l-komponenti tagħhom, u l-punti aħharin sekondarji u l-komponenti



EN	MT
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Placebo
Hazard Ratio	Proporzjon ta' Periklu
p-value	valur p
Primary endpoints	Punti aħharin primarji
Composite of hospitalisation for heart failure/cardiovascular death	Kompost għal rikoveru fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb/mewt kardjovaskulari
Composite of cardiovascular death/myocardial infarction/ischaemic stroke	Kompost ta' mewt kardjovaskulari/infart mijokardijaku/puplesija iskemika
Components of the composite endpoints	Komponenti tal-punti aħharin komposti
Hospitalisation for heart failure	Rikoveru fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb
Cardiovascular death	Mewt kardjovaskulari
Myocardial infarction	Infart mijokardijaku
Ischaemic stroke	Puplesija iskemika
Secondary endpoints	Punti aħharin sekondarji
Renal composite endpoint	Punt aħhari kompost tal-kliewi
Renal components:	Komponenti tal-kliewi
Sustained eGFR decrease	Tnaqqis sostnut fl-eGFR
End-stage renal disease	Marda tal-kliewi fl-aħhar stadju
Renal death	Mewt renali
All-cause mortality	Mortalità mill-kawżi kollha
Dapagliflozin Better	Dapagliflozin Aħjar
Placebo Better	Placebo Aħjar

Punt aħhari kompost renali definit bħala: tnaqqis sostnut ikkonfermat ta' $\geq 40\%$ fl-eGFR għal eGFR ta' <60 mL/min/1.73 m² u/jew marda tal-kliewi fl-aħhar stadju (djalizi ta' ≥ 90 jum jew trapjant tal-kliewi, eGFR sostnut u kkonfermat ta' eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) u/jew marda tal-kliewi jew kardjovaskulari.

Il-valuri p huma miż-żewġ naħat. Il-valuri p għall-punti aħharin 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 aħhari kompost.

CI=intervall ta' kunfidenza.

Nefropatija

Dapagliflozin naqqas l-inċidenza ta' avvenimenti tal-kompost ta' tnaqqis ikkonfermat u sostnut fl-eGFR, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju jew mewt renali jew kardjovaskulari. Id-differenza bejn il-gruppi kienet xprunata minn tnaqqis fl-avvenimeni 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 tal-kliewi fl-aħħar stadju u mewt renali) kien ta' 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) għal dapagliflozin kontra l-plaċebo.

Barra minn hekk, dapagliflozin naqqas il-bidu ġdid ta' albuminurja sosnuta (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 mal-plaċebo.

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment tal-kliewi moderat CKD 3A (eGFR \geq 45 sa < 60 mL/min/1.73 m²)

Dapagliflozin

L-effikaċja ta' dapagliflozin ġiet ivvalutata fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR \geq 45 sa < 60 mL/min/1.73 m² li kellhom kontroll glicemiku inadegwat fuq it-trattament normali. It-trattament b'dapagliflozin irriżulta fi tnaqqis fl-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5).

Tabela 5. Riżultati f'ġimgħa 24 ta' studju kkontrollat bil-plaċebo ta' dapagliflozin f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR \geq 45 sa < 60 mL/min/1.73 m²

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

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

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

^c Derivat mill-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

* p \leq 0.001

F'ġimgħa 24, it-trattament b'dapagliflozin wera tnaqqis fil-glukożju fil-plażma fi stat sajjem (FPG) -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) meta mqabbel ma' -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) għall-plaċebo (p \leq 0.001), u tnaqqis fil-pressjoni tad-demem sistolika (SBP) meta wieħed ikun bilqiegħda -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għall-plaċebo (p < 0.05).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Qtern f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tad-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: B' mod ġenerali, il-farmakokinetiċi ta' saxagliptin u dapagliflozin ma kinux affetwati b' mod klinikament relevanti meta mogħtija bħala doża kombinata fissa meta mqabbla ma' doži indipendenti ta' saxagliptin u dapagliflozin.

Dan li ġej jirrifletti il-proprietajiet farmakokinetiċi tad-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin sakemm ma jiġix iddikjarat li d-data pprezentata hija mill-ġhoti ta' saxagliptin jew dapagliflozin.

Il-bijoequivalenza ġiet ikkonfermata bejn il-pillola Qtern tal-5 mg/10 mg u l-pilloli individwali saxagliptin tal-5 mg u dapagliflozin tal-10 mg wara għotja ta' doża waħda fl-istat ta' sawm f' individwi f' saħħithom. Il-farmakokinetiċi ta' dapagliflozin, u saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu kienu simili f' individwi b' saħħithom u f' pazjenti bid-dijabete tat-tip 2.

L-ġhoti tad-doża kombinata fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin ma' ikla b' kontenut għoli ta' xaham inaqas dapagliflozin C_{max} sa 35% u jtawwal T_{max} sa bejn wieħed u ieħor 1.5 siegħat, imma ma jbiddux l-AUC kif imqabbel mal-istat ta' sawm. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti. Ma kienx hemm effett tal-ikel osservat b' saxagliptin. Dan il-prodott mediċinali jista' jingħata mal-ikel jew waħdu.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Kombinament saxagliptin/dapagliflozin: Ma twettqux studji dwar l-interazzjonijiet bil-kombinazzjoni ta' doża fissa ta' saxagliptin/dapagliflozin u prodotti mediċinali oħrajn. Studji bħal dawn twettqu bis-sustanzi attivi individwali.

Saxagliptin: Fi studji *in vitro*, saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu la inibixxu CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, jew 3A4, u lanqas induċew CYP1A2, 2B6, 2C9, jew 3A4.

Dapagliflozin: Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la inibixxa ċ-ċitokromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għaldaqstant, dapagliflozin mhuwiex mistenni li jbiddu it-tneħħija metabolika ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma metabolizzati minn dawn l-enzimi.

Assorbiment

Saxagliptin: Saxagliptin kien assorbit malajr wara li ngħata mill-ħalq fl-istat ta' sawm, b' konċentrazzjonijiet massimi ta' plazma (C_{max}) ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu milħuqa fi żmien sagħtejn sa' 4 sigħat (T_{max}), rispettivament. Il-valuri C_{max} u AUC ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu żdiedu b' mod proporzjonat biż-żieda tad-doża ta' saxagliptin, u din il-proporzjonalità tad-doża kienet osservata f' doži sa' 400 mg. Wara doża tal-5 mg waħda mogħtija mill-ħalq lill-individwi f' saħħithom, il-valuri medji tal-AUC tal-plażma għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu kienu ta' 78 ng·h/mL u 214 ng·h/mL, rispettivament. Il-valuri korrespondenti C_{max} tal-plażma kienu 24 ng/mL u 47 ng/mL, rispettivament. Il-koeffiċjenti ta' bejn l-individwi tal-varjazzjoni ta' saxagliptin C_{max} u AUC kienu anqas minn 12%.

Dapagliflozin: Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara li ngħata mill-ħalq. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' dapagliflozin (C_{max}) normalment jintlaħqu fi żmien sagħtejn wara li jingħataw fl-istat ta' sawm. Il-valuri tal-medja ġeometrika fi stadju fiss ta' dapagliflozin C_{max} u AUC_τ wara li jingħataw doži tal-10 mg ta' dapagliflozin darba kuljum kienu 158 ng/mL u 628 ng h/mL, rispettivament. Il-bijodisponibilità assoluta tal-ġhoti mill-ħalq ta' dapagliflozin wara l-ġhoti ta' doża tal-10 mg hija ta' 78%.

Distribuzzjoni

Saxagliptin: L-irbit tal-proteina *in vitro* ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu fis-serum uman. Għaldaqstant, bidliet fil-livelli tal-proteina fid-demem fi stati varji tal-mard (eż. indeboliment tal-kliewi u tal-fwied) mhumiex mistennija li jbiddu d-dispożizzjoni ta' saxagliptin.

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' saxagliptin kien 205 L.

Dapagliflozin: Dapagliflozin huwa 91% imwaħħal mal-proteini. L-irbit mal-proteini ma kienx mibdul fi stati varji tal-mard (eż. indeboliment tal-kliwi u tal-fwied). Il-volum medju fi stadju fiss tad-distribuzzjoni ta' dapagliflozin kien 118 L.

Bijotrasformazzjoni

Saxagliptin: Il-bijotrasformazzjoni ta' saxagliptin huwa medjat prinċipalment permezz taċ-ċitokromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il-metabolit attiv maġġuri ta' saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, huwa inibitur ta' DPP-4 selettiv, riversibbli, u kompetittiv, b'nofs il-qawwa ta' saxagliptin.

Dapagliflozin: Dapagliflozin huwa metabolizzat b'mod estensiv, primarjament sabiex jagħti dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolit inattiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew metaboliti oħrajn ma jikkontribwixxux għall-effetti li jbxu-l-glucose. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide hija medjata minn UGT1A9, enzimu li jinstab fil-fwied u l-kliwi, u l-metabolizmu medjat minn-CYP kien mogħdija ta' eliminazzjoni minuri fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Saxagliptin: Il-valuri medji tal-half-life terminali fil-plażma ($t_{1/2}$) ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu huma ta' 2.5 sigħat u 3.1 sigħat rispettivament, u l-valur $t_{1/2}$ medju tal-inibizzjoni DPP-4 fil-plażma kien ta' 26.9 sigħat. Saxagliptin jitneħħa kemm mill-mogħdijiet tal-kliwi kif ukoll tal-fwied. Wara doża waħda ta' 50 mg ta' ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36%, u 75% giet eliminata fl-awrina bħala saxagliptin, il-metabolit attiv tiegħu, u radjoattività totali, rispettivament. L-eliminazzjoni medja ta' saxagliptin fil-kliwi (~230 mL/min) kienet akbar mir-rata medja stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (~120 mL/min), li jissuġerixxi xi eliminazzjoni attiva fil-kliwi.

Dapagliflozin: Il-half-life medja terminali fil-plażma ($t_{1/2}$) ta' dapagliflozin kienet ta' 12.9 sigħat wara doża waħda ta' dapagliflozin tal-10 mg mogħtija mill-ħalq lil individwi f'saħħithom. It-tneħħija medja totali sistemika ta' dapagliflozin mogħtija mill-vina kienet ta' 207 mL/min. Dapagliflozin u l-metaboliti relatati huma primarjament eliminati permezz ta' eliminazzjoni mill-awrina b'anqas minn 2% bħala dapagliflozin mhux mibdula.

Linearità

Saxagliptin: Is- C_{\max} u AUC ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri żdiedu b'mod proporzjonat mad-doża ta' saxagliptin. Ma kienx hemm akkumulazzjoni apprezzabli ta' saxagliptin jew il-metabolit maġġuri tiegħu osservata bid-dożaġġ ripetut darba kuljum fi kwalunkwe livell tad-doża. L-ebda dipendenza fuq id-doża jew il-ħin ma kienet osservata fit-tneħħija ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu matul 14-il jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum b'saxagliptin b'doži li jvarjaw minn 2.5 mg sa 400 mg.

Dapagliflozin: L-esponiment ta' dapagliflozin żdied b'mod proporzjonat maż-żieda fid-doża ta' dapagliflozin matul il-firxa ta' 0.1 sa 500 mg u l-farmakokinetiċi tiegħu ma nbidlux biż-żmien mad-dożaġġ ripetut ta' kuljum sa 24 ġimġha.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Saxagliptin: Wara doża waħda ta' saxagliptin f'individwi b'indeboliment hafif, moderat, jew sever tal-kliwi (jew ERSD) abbaži tat-tneħħija tal-kreatinina il-valuri medji tal-AUC ta' saxagliptin kienu 1.2-, u sa 2.1- u 4.5- darbiet oghla, rispettivament, mill-valuri tal-AUC f'individwi b'funzjoni normali tal-kliwi. Il-valuri tal-AUC ta' 5-OH-saxagliptin żdiedu wkoll. Il-grad tal-indeboliment tal-kliwi ma affetwax is- C_{\max} ta' saxagliptin jew il-metabolit maġġuri tiegħu.

Dapagliflozin: Fl-istadju fiss (dapagliflozin tal-20 mg darba-kuljum għal 7 ijiem), l-individwi bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi (kif determinat mit-tneħħija tal-plażma ta' iohexol) kellhom esponimenti sistemici medji ta' dapagliflozin ta' 32%, 60% u 87% oghla, rispettivament, minn dawk l-individwi bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni normali tal-kliewi. L-eliminazzjoni tal-glucose fl-awrina fi stadju-fiss ta' 24-siegħa kien dipendenti ħafna fuq il-funzjoni tal-kliewi u 85, 52, 18 u 11 g ta' glucose/jum kien eliminat minn individwi bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni normali tal-kliewi jew indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi, rispettivament. L-impatt tal-emodijalisi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhuwiex magħruf.

Indeboliment tal-fwied

Saxagliptin: F'individwi b'indeboliment ħafif (Child-Pugh klassi A), moderat (Child-Pugh klassi B), jew sever (Child-Pugh klassi C) tal-fwied l-esponimenti għal saxagliptin kienu ta' 1.1-, 1.4- u 1.8-darbiet aktar, rispettivament, u l-esponimenti għal BMS-510849 (metabolit ta' saxagliptin) kienu ta' 22%, 7% u 33% aktar baxxi, rispettivament, minn dawk osservati f'individwi f'saħħithom.

Dapagliflozin: F'individwi b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh klassijiet A u B), is- C_{max} u AUC medji ta' dapagliflozin kienu sa 12% u 36% oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom ta' kontroll korrispondenti. Dawn id-differenzi ma kinux meqjusa klinikament sinifikanti. F'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) is- C_{max} u AUC medji ta' dapagliflozin kienu ta' 40% u 67% oghla minn kontrolli korrispondenti f'saħħithom, rispettivament.

Anzjani

Saxagliptin: Pazjenti anzjani (65-80 sena) kellhom bejn wieħed u iehor 60% AUC ta' saxagliptin minn pazjenti żgħażaġh (18-40 sena). Dan mhuwiex meqjus klinikament sinifikattiv, għaldaqstant, l-ebda aġġustament tad-doża ta' saxagliptin mhuwa rakkomandat abbażi l-età biss.

Dapagliflozin: Mhemmx zieda klinikament sinifikattiva fl-esponiment abbażi l-età biss f'individwi sal-età ta' 70 sena. Madankollu, jista' jkun mistenni esponiment miżjud minħabba tnaqqis relatat mal-età fil-funzjoni tal-kliewi. Mhemmx biżżejjed *data* sabiex dak li jkun jasal għal konkluzjonijiet rigward esponiment f'pazjenti > 70 sena.

Sess

Saxagliptin: In-nisa kellhom approssimament 25% ta' valuri tal-esponiment sisteimiku ta' saxagliptin. Ma kienx hemm differenzi klinikament relevanti osservati fil-farmakokinetiċi ta' saxagliptin bejn l-irġiel u n-nisa.

Dapagliflozin: L-AUC_{ss} medju ta' dapagliflozin fin-nisa kien stmat li hu madwar 22% oghla mill-irġiel.

Razza

Saxagliptin: Ir-razza ma kinitx identifikata bħala kovarjanti statistikament sinifikattivi fuq it-tneħħija apparenti ta' saxagliptin u l-metabolit tiegħu.

Dapagliflozin: Ma kienx hemm differenzi klinikament relevanti fl-esponimenti sistemici bejn ir-razzez Bojod, Suwed jew Asjatiċi.

Piż tal-ġisem

Saxagliptin: Il-piż tal-ġisem kellu impatt żgħir u mhux klinikament sinifikattiv fuq l-esponiment ta' saxagliptin. In-nisa kellhom bejn wiehded u ieħor il-valuri tal-esponiment sistemiku ta' saxagliptin 25% oghla, din id-differenza hija meqjusa bħala mhux klinikament rilevanti.

Dapagliflozin: L-esponiment ta' dapagliflozin instab li jonqos biż-żieda fil-piż. Konsegwentement, pazjenti ta' piż baxx jista' jkollhom esponiment xi ftit miżjud u pazjenti ta' piż għoli esponiment xi ftit imnaqqas. Madankollu, id-differenti fl-esponiment ma kinux meqjusa klinikament sinifikanti.

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

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

Saxagliptin ipproduċa leżjonijiet tal-ġilda reversibbli (qxur, ulċerazzjonijiet u nekrozi) fl-estremitàjiet (denb, swaba', skrotu u/jew imnieher) fix-xadini tat-tip cynomolgus. Il-livell ta' bla effett (NOEL) tal-leżjonijiet huwa darba u darbejn l-esponiment tal-bnedmin ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri rispettivament, fid-doża rakkomandata għall-bnedmin (RHD) ta' 5mg/jum. Ir-relevanza klinika tal-leżjonijiet tal-ġilda mhijiex magħrufa u l-leżjonijiet tal-ġilda ma kinux osservati fil-bnedmin.

Sejbiet relatati mas-sistema immunitarja tal-iperplasja tal-limfojde fil-milsa, tan-noduli limfatiċi u tal-mudullun tal-ghadam mingħajr konsegwenzi avversi kienu rrapportati fl-ispeċi kollha ttestjati b'esponimenti li jibdew minn 7 darbiet l-RHD.

Saxagliptin ipproduċa tossiċità gastrointestinali fil-klieb, inkluż ippurgar imdemmi/mukuż u enteropatija b'dozi oghla b'NOEL 4 u darbejn l-esponiment tal-bnedmin għal saxagliptin u l-metabolit ewlieni, rispettivament tal-RHD. L-effett fuq il-piż tal-ġisem tal-frieħ kien innutat sat-92 u l-120 jum wara t-twelid fin-nisa u l-irġiel, rispettivament.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Saxagliptin għandu effetti fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa b'dozi għolja li jipproduċu sinjali ovvji ta' tossiċità. Saxagliptin ma kienx teratoġeniku fi kwalunkwe doża evalwata fil-firien jew fil-fniek. B'dozi għoljin fil-firien, saxagliptin ikkawża ossifikazzjoni mnaqqsa (dewmien tal-iżvilupp) tal-pelvi fetali u piż tal-ġisem fetali mnaqqas (fil-preżenza ta' tossiċità materna), b'NOEL 303 u 30 darba l-esponiment tal-bnedmin ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament, tal-RHD. Fil-fniek, l-effetti ta' saxagliptin kien limitat għal varjazzjonijiet skeletrali minuri osservati biss f'dozi tossiċi maternali (NOEL 158 u 224 darba l-esponiment tal-bnedmin ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament tal-RHD). Fi studju tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, saxagliptin ikkawża tnaqqis fil-piż tal-frieħ f'dozi tossiċi maternali, b'NOEL 488 u 45 darba l-esponiment tal-bnedmin ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament tal-RHD. L-effett fuq il-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ kien innutat sal-jum 92 u 120 ta' wara t-twelid fin-nisa u l-irġiel, rispettivament.

Għoti dirett ta' dapagliflozin lil firien ġuvenili li jkunu nfatmu u esponiment indirett waqt l-aħħar żmien tat-tqala (li jikkorrespondu mat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala fir-rigward tal-maturità tal-kliewi tal-bnedmin) u t-treddiġ huma kull wiehded assoċjati ma' incidenza miżjuda u/jew severità tat-twessigh tubulari fil-pelvi tal-kliewi fil-frieħ.

Fi studju ġuvenili, meta dapagliflozin kien dożat direttament lil firien żgħażaġħ mill-21 jum ta' wara t-twelid sad-90 jum ta' wara t-twelid, it-twessigh tubulari fil-pelvi tal-kliewi (b'żidiet relatati mad-dozi fil-piż tal-kliewi u tkabir mikroskopiku tal-kliewi) kien irrapportat f'kull livell tad-doża; l-esponimenti tal-frieħ fl-anqas doża ttestjata kienu ≥ 15 -il darba l-massimu tad-doża massima rakkomandata għal bnedmin. It-twessigh tubulari fil-pelvi tal-kliewi osservat fl-annimali ġuvenili ma kinux kompletament reversibbli fiż-żmien il-perjodu ta' rkupru ta' madwar xahar.

Dapagliflozin dożat lil firien materni mis-6 jum ta' ġestazzjoni sal-21 jum ta' wara t-twelid, u l-frieh kienu esposti indirettament in *in utero* u matul it-treddiġh. Incidenza miżjuda jew severità tat-twessigh fil-pelvi tal-kliewi kien osservat fil-frieh adulti ta' ommijiet trattati, għalkemm fl-ogħla doża ttestjata biss (f'esponimenti ta' dapagliflozin tal-omm u tal-frieh ta' 1 415-il darba u 137 darba, rispettivament, tal-valuri tal-bnedmin fid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem [MRHD]). It-tossicità tal-iżvilupp addizzjonali kienet limitata għal tnaqqis relatat mad-doża fil-piż tal-ġisem tal-frieh, u osservata biss f'doži ≥ 15 mg/kg/jum (esponimenti tal-frieh ≥ 29 darba tal-valuri tal-bnedmin fl-MRHD). It-tossicità materna kienet evidenti biss fl-ogħla livell tad-doża ttestjata, u limitata għal tnaqqis tranzitorju fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel fid-doża. In-NOAEL għat-tossicità tal-iżvilupp hija assoċjata ma' esponiment sistemiku matern ta' 19-il darba tal-valuri tal-bnedmin fl-MRHD).

Fi studji tal-iżvilupp tal-embriju-fetu fil-fniek, dapagliflozin la kkawża tossicitajiet materni u lanqas tal-iżvilupp fi kwalunkwe doża ttestjata; l-ogħla doża ttestjata tikkorespondi għal esponiment sistemiku 1 191 darba tal-MRHD. Fil-frieh, dapagliflozin la kien letali għall-embriju u lanqas teratogeniku f'esponimenti sa 1 441 drabi tal-valuri tal-bniedem tal-MRHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)
Croscarmellose sodium (E468)
Lactose
Magnesium stearate (E470b)
Silica tat-tip dentali (E551)

Kisja tar-rita

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

Inka tal-istampar

Shellac
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibiltajiet

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 PA/Alu/PVC-Alu

Daqsijiet tal-pakketti ta' 14, 28 u 98 pillola miksija b'rita f'folji b'alendarju

Daqs tal-pakketti ta' 30 pillola miksijin b'rita f'folji

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ftigijiet speċjali.

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

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

EU/1/16/1108/001 14-il pillola miksija b'rita

EU/1/16/1108/002 28 pillola miksija b'rita

EU/1/16/1108/003 98 pillola miksija b'rita

EU/1/16/1108/004 30 pillola miksija b'rita

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Lulju 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Mejju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija

Ewropea għall-Medikini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qtern 5 mg/10 mg pilloli
saxagliptin/dapagliflozin

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

Kull pillola fiha saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD(I) TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal 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/1/16/1108/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/16/1108/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1108/003 98 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1108/004 30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

qtern 5 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qtern 5 mg/10 mg pilloli
saxagliptin/dapagliflozin

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qtern 5 mg/10 mg pilloli
saxagliptin/dapagliflozin

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Qtern 5 mg/10 mg pilloli miksijin-b'rita saxagliptin/dapagliflozin

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Qtern u għalxiex jintuza

Qtern fih is-sustanzi attivi saxagliptin u dapagliflozin. Kull wieħed huwa parti mill-grupp ta' mediċini li jissejħu "anti-dijabetiċi li jittieħdu mill-ħalq". Dawn il-mediċini jittieħdu mill-ħalq għad-dijabete.

Qtern huwa użat għal tip ta' dijabete li tissejjaħ "dijabete mellitus tat-tip 2" f'pazjenti adulti (fl-etajiet ta' 18-il sena jew akbar). Jekk għandek dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina jew ġismek mhuwiex kapaċi juża sew l-insulina li jipproduċi. Dan iwassal għal livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek. Iż-żewġ sustanzi attivi fi Qtern jaħdmu b'modi differenti billi jgħinuk tikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek u jneħħu z-zokkor żejjed minn ġismek permezz tal-awrina tiegħek.

Qtern jintuza biex jittratta dijabete tat-tip 2 meta:

- saxagliptin jew dapagliflozin waħdu flimkien ma' metformin u/jew sulphonylurea ma jistax jikkontrolla d-dijabete tiegħek.
- inti diġà tkun qed tiġi ttrattat b'saxagliptin u dapagliflozin bħala pilloli waħdanin. It-tabib tiegħek jista' jitolbok taqleb għal din il-mediċina.

Huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar dieta u eżerċizzju mogħtija lilek mit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Qtern

Tiħux Qtern:

- jekk inti allergiku għal saxagliptin, dapagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk kellek reazzjoni allergika serja għal kwalunkwe mediċina oħra simili (pereżempju inibituri DPP-4 bħal sitagliptin, linagliptin, alogliptin, jew inibituri SGLT-2 bħal canagliflozin, empagliflozin) li inti tieħu sabiex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.

Tihux Qtern jekk kwaunkwe minn dan ta' hawn fuq japplika ghalik. Jekk mintix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel ma tieħu Qtern, u waqt it-trattament:

- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa li tissejjjah pankreatite. Is-sinjali possibbli tal-pankreatite huma elenkati f' sezzjoni 4.
- jekk qed tieħu mediċini sabiex ibaxxu l-pressjoni tad-demem tiegħek (anti-ipertensivi) u għandek storja ta' pressjoni baxxa (ipotensjoni). Għal aktar informazzjoni, ara s-sezzjoni "Mediċini oħra u Qtern".
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' zokkor fid-demem tiegħek li jistgħu jagħmluk deidratat/a (titlef wisq fluwidi tal-ġisem). Is-sinjali possibbli tad-deidrazzjoni huma elenkati fil-parti ta' fuq tas-sezzjoni 4. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tieħu Qtern jekk għandek kwalunkwe minn dawn is-sinjali.
- jekk għandek jew qed tiżviluppa nawzja (thossok imdardar/imdardra), rimettar jew deni jew jekk m'intix kapaċi tiekol jew tixrob. Dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jikkawżaw deidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Qtern sakemm tfieq sabiex jipprevjeni d-deidrazzjoni.
- jekk għandek problema moderata jew severa tal-fwied.
- jekk thoss telf fil-piż f'qasir żmien, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, ugiħ fl-istonku, għatx eċċessiv, nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas jew ghejja mhux tas-soltu, riħa ħelwa fin-nifs tiegħek, toghma ħelwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti minn tas-soltu tal-awrina jew l-għaraq tiegħek għamel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi 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 jirriżultaw fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi dijabetika jista' jiżdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv tal-alkoħol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew ħtieġa oġhla ta' insulina minħabba kirurgija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek "dijabete tat-tip 1" ġismek ma jipproduċi l-ebda insulina. Qtern ma għandux jintuża biex jittratta din il-kundizzjoni.
- jekk għandek jew kellek reazzjoni serja ta' sensitività eċċessiva (allergika) jew hemm suspett ta' dan. Is-sinjali ta' reazzjoni allergika serja huma elenkati f' sezzjoni 4.
- jekk ta' spiss ikollok infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina
- jekk għandek storja ta' mard serju tal-qalb.
- jekk tbatu minn insuffiċjenza tal-qalb jew jekk kellek fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp tal-insuffiċjenza tal-qalb bħal problemi bil-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dwar is-sinjal u s-sintomi tal-insuffiċjenza tal-qalb. Is-sintomi jistgħu jinkludu, imma mhumiex limitati għal, żieda fil-qtuġħ ta' nifs, żieda malajr fil-piż u nefħa tas-saqajn (edema pedali). Għandek tkellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk qed tesperjenza kwalunkwe minn dawn is-sintomi.
- jekk għandek ugiħ sever fil-ġogi.
- jekk il-ħila tal-ġisem tiegħek li jiġġieled l-infezzjonijiet hija mnaqqa, pereżempju jekk għandek marda bħall-AIDS jew sarlek trapjant ta' organu.
- jekk qed tieħu mediċina sabiex tbaxxi z-zokkor fid-demem tiegħek, bħal sulphonylureas (ara "Mediċini oħra u Qtern").

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel ma tieħu Qtern.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok infafet tal-ġilda, peress li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' kondizzjoni msejha pemfigojd bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Qtern.

Leżjonijiet dijabetiċi tal-ġilda (ħsara fil-ġilda bħal selhiet jew ulċeri) huma komplikazzjoni komuni tad-dijabete. Ir-raxx ġie osservat kemm b'saxagliptin u dapagliflozin meta mogħtija separatament (ara sezzjoni 4). Int konsiljat li ssegwi r-rakkomandazzjonijiet għat-trattament tal-ġilda li jingħatawlek mit-tabib jew l-infermier tiegħek.

Bhal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolament u li ssegwi ma' kwalunkwe parir ieħor dwar it-trattament tas-saqajn mogħti mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġħ, sensitività, ħmura, jew neffa tal-ġenitali jew tal-parti bejn il-ġenitali u l-anus b'deni jew, b'mod ġenerali, tħossok 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 trattata immedjatament.

Funzjoni tal-kliewi

Il-kliewi tiegħek għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tibda tieħu Qtern. Waqt it-trattament b'din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk ikollok funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġħar.

Testijiet tal-awrina

Minhabba l-mod kif jaħdem Qtern, l-awrina tiegħek se tittestja pożittiva għaz-zokkor waqt li qed tieħu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Qtern mhuwiex rakkomandat għat-tfal u l-adolexxenti taħt it-18-il sena, peress li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Qtern

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Speċjalment kellem lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tieħu mediċina użata sabiex iżżid l-ammont tal-ilma li tneħhi mill-ġisem (dijuretika). It-tabib tiegħek jista' jistaqsik sabiex tieqaf tieħu Qtern. Is-sinjali possibbli li qed titlef wisq fluwidi minn gismek huma elenkati fil-parti ta' fuq tas-sezzjoni 4.
- jekk qed tieħu mediċina oħra li tbaxxi l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek bħal sulphonylurea (pereżempju glimepiride). It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibaxxi d-doża ta' din il-mediċina l-oħra, biex jipprevjenik milli jkollok livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija).
- jekk qed tuża mediċini li fihom kwalunkwe minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin, li jista' jkollhom effett fuq it-tkissir ta' Qtern fil-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tiċċekkja l-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek aktar ta' spiss waqt li tkun qed tieħu dawn il-mediċini.
 - Carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin. Dawn jistgħu jkunu użati sabiex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet jew uġiġħ kroniku.
 - Dexamethasone – mediċina sterojde. Dan jista' jintuża sabiex jitratta l-infjammazzjoni f'partijiet tal-ġisem u organi differenti.
 - Rifampicin. Dan huwa antibijotiku użat sabiex jitratta l-infezzjonijiet bħat-tuberkulozi.
 - Ketoconazole. Dan jista' jkun użat sabiex jitratta l-infezzjonijiet fungali.
 - Diltiazem. Din hija mediċina użata sabiex titratta l-aġina (uġiġħ fis-sider) u tbaxxi l-pressjoni fid-demm.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Qtern.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Qtern mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u t-tabib tiegħek ser jitolbok sabiex tieqaf tieħu din il-mediċina jekk tinqabad tqila. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod sabiex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek waqt li inti tqila.

Ma għandekx tieġu Qtern jekk qed tredda'. Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-halib tas-sider tal-omm. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tredda' jew qiegħda tredda' qabel ma tieġu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qtern mhuwiex mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek sabiex issuq karozza jew tuża kwalunkwe għodda jew magna. Jekk qed tħossok stordut waqt li qed tieġu din il-medicina, issuqx jew thaddimx għodda jew magni. It-teħid ta' din il-medicina flimkien ma' medicina oħra li tbaxxi z-zokkor fid-demmi tiegħek, bħal sulphonylurea, jista' jikkawża livelli ta' zokkor fid-demmi baxxi wisq (ipoglicemija). Dan jista' jikkawża sintomi bħar-rogħda, għaraq u tibdil fil-viżta, u tista' taffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem il-magni.

Qtern fih il-lactose

Qtern fih il-lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieġu din il-medicina.

Qtern fih sodium

Qtern fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tieġu Qtern

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

Kemm għandek tieġu

- Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum.

Meta tieġu din il-medicina

- Ibla l-pillola sħiħa b'nofs tazza ilma.
- Tista' tieġu l-pillola mal-ikel jew le.
- Tista' tieġu l-pillola fi kwalunkwe ħin tal-jum. Madankollu, ipprova ħudha fl-istess ħin kull jum. Dan ser jgħinek tiftakar teħodha.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek medicini oħrajn sabiex tnaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demmi tiegħek. Ftakar sabiex tieġu l-medicina(i) l-oħrajn kif qallek it-tabib tiegħek. Dan ser jgħinek tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

Sabiex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, xorta waħda għandek tibqa' għaddej bid-dieta u l-eżerċizzju, anke meta qed tieġu din il-medicina. Huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju mit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta ta' kontroll tal-piż għad-dijabete, kompli segwiha waqt li qed tieġu Qtern.

Jekk tieġu Qtern aktar milli suppost

Jekk tieġu aktar pilloli Qtern milli suppost, kellem tabib jew mur sal-isptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tieġu Qtern

X'għandek tagħmel meta tinsa tieġu pillola.

- Jekk għaddej anqas minn 12-il siegħa minn meta kellek tieġu d-doża tiegħek, hu doża ta' Qtern meta tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk għaddej aktar minn 12-il siegħa minn meta kellek tieġu d-doża tiegħek, aqbez id-doża li tkun insejt. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tieġu doża doppja ta' Qtern biex tpatti għal doża li tkun insejt tieġu.

Jekk tiegħaf tiehu Qtern

Tiqafx tiehu Qtern qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jżied mingħajr din il-mediċina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ieqaf hu Qtern u kellem tabib minnufih jekk tinnotta kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji bhal:

- **Sintomi ta' reazzjoni allergika serja (reazzjoni anafilattika, angjoedema)** li rarament jidhru, (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 1 000) li jistgħu jinkludu:
 - raxx,
 - dbabar ħomor minfuħa fil-ġilda tiegħek (ħorriqija),
 - nefha fil-wieċ, xufftejn, ilsien, u griżmejn li tista' tikkawża diffikultà meta tiehu n-nifs jew tibra'.It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċina sabiex titratta r-reazzjoni allergika tiegħek u mediċina differenti għad-dijabete tiegħek.
- **Pankreatite**, mhux komuni li tidher (tista' taffetwa sa persuna 1 minn kull 100): ugiġh sever u persistenti addominali (madwar l-istonku) li jista' jilhaq sa dahrek, kif ukoll dardir u rimettar, peress li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa f'jammata.
- **Deidrazzjoni (telf ta' fluwidu żejjed minn ġismek)**, mhux komuni li tidher.
Dawn huma sinjali ta' deidrazzjoni:
 - ħalq xott jew iwahħal, thossok bil-ghatx,
 - thossok bi nġhas ħafna jew għajjien,
 - tagħmel ftit jew xejn ilma (awrina),
 - qalb thabbat mgħaġġel.
- **Infezzjoni fl-apparat tal-awrina**, komuni li tidher (tista' taffetwa sa persuna 1 minn kull 10).
Dawn huma sinjali ta' infezzjoni severa tal-apparat tal-awrina:
 - deni u/jew tertir,
 - sensazzjoni ta' ħruq meta qed tagħmel l-ilma (awrina),
 - ugiġh f'dahrek jew ġenbejk.Għalkemm mhux komuni, jekk tara d-demm fl-awrina tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- **Livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija)**, komuni ħafna li tidher (tista' taffetwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) jekk jintuza ma' mediċini oħra tad-dijabete magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija.
Dawn huma s-sinjali ta' zokkor baxx fid-demm:
 - roġħda, għaraq, thossok anzjuż ħafna, qalb thabbat mgħaġġel,
 - thossok bil-ġuħ, ugiġh ta' ras, tibdil fil-viżta,
 - bidla fil-burdata tiegħek jew thossok konfuż.It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif għandek titratta l-livelli baxxi ta' zokkor fid-demm u x'għandek tagħmel jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sinjali ta' hawn fuq.

- **Ketoacidozi dijabetika**, rarament tidher.
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 tiflaħx jew tkun ma tiflaħx,
 - uġiġħ fl-istonku,
 - għatx eċċessiv,
 - nifs mgħaġġel u fil-fond,
 - konfużjoni,
 - ngħas jew għejja mhux tas-soltu,
 - riħa helwa fin-nifs tiegħek, toġhma helwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti minn tas-soltu tal-awrina jew l-għaraq tiegħek.
 Dan jista' jseħħ irrispettivament mil-livell ta' glucose fid-demmm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek bi Qtern 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, tidher f'każijiet rari ħafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000 persuna)..

Ieqaf hu Qtern u kellem tabib jew infermier minnufih jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra meta tiehu Qtern wahdu jew f' kombinament ma' metformin:

Komuni ħafna

- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq li tinkludi:
 - infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sider jew pulmuni,
 - infezzjoni tas-sinuses b' sensazzjoni ta' uġiġħ u nefha wara ħaddejk u għajnejk (sinusite),
 - imnieher jew gerżuma fjammati (nasofaringite) (is-sinjali ta' dan jistgħu jinkludu riħ jew uġiġħ fil-ġriżmejn).

Komuni

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew vaġina tiegħek (is-sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, tnixxija mhux tas-soltu jew riħa)
- uġiġħ fid-dahar
- tagħmel aktar ilma (awrina) mis-soltu jew ikollok bżonn tagħmel aktar ilma ta' spiss
- bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xahmijiet fid-demmm tiegħek, (murija fit-testijiet)
- zidiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demmm fid-demmm tiegħek, (murija fit-testijiet)
- tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi (kif muri fit-testijiet) fil-bidu tat-trattament
- sturdament
- għejja
- uġiġħ sever fil-ġogi (artralġja)
- uġiġħ fl-istonku jew indigestjoni (dispepsja)
- dardir
- dijarea
- stonku jew imsaren fjammati ġeneralment ikkawżati minn infezzjoni (gastroenterite)
- uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-muskoli (mijalġja)
- rimettar, fjamazzjoni tal-istonku (gastrite)
- raxx

Mhux komuni

- għatx
- tqum mir-raqda bil-lejl biex tagħmel l-awrina
- nixfa fil-ħalq
- tnaqqis fil-piż
- zidiet fil-kreatinina (jidhru fit-testijiet tad-demmm tal-laboratorju) fil-bidu tat-trattament

- zidiet fl-urea (murija fit-testijiet tad-demem fil-laboratorju)
- raxx tal-ġilda li jista' jinkludi ponot minfuha, irritazzjoni fil-ġilda, jew ħakk mhux pjaċevoli
- diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettile)
- infezzjoni fungali
- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva
- ħakk fiż-żona ġenitali (prurite ġenitali jew prurite vulvovaginali) jew skumdità waqt li qed tagħmel l-awrina

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- infafet tal-ġilda (pemfigojd bulluża)

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 Qtern

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Qtern

- Is-sustanzi attivi huma saxagliptin u dapagliflozin.
Kull pillola fiha saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460i), croscarmellose sodium (E468), (ara sezzjoni 2 "Qtern fih sodium"), lactose (ara sezzjoni 2 "Qtern fih il-lactose"), magnesium stearate (E470b), silica tat-tip dentali (E551).
 - kisja tar-rita: poly(vinyl alcohol) (E1203), macrogol (3350), titanium dioxide (E171), talc (E553b), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172).
 - linka ta' stampar: shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Qtern u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Qtern tal-5 mg/10 mg miksijin b'rita huma kannella ċar għal kannella, tondi ta' 0.8 cm u mżaqqa miż-żewġ naħat, b'tondjatura ta' 0.8 cm, pilloli miksijin b'rita, b'"5/10" stampata fuq naħa waħda, u "1122" stampata fuq in-naħa l-oħra, b'linka blu.

Il-pilloli Qtern tal-5 mg/10 mg huma disponibbli f'folji tal-aluminju f'daqsjiet tal-pakketti ta' 14, 28 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji b'kalendarju u 30 pillola miksija b'rita f'folja.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsjiet kollha jkun fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

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-ahhar 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>