

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ebymect huwa indikat għall-użu fl-adulti ta' 18-il sena jew iktar bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 bhala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku

- f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwament bid-doża massima ttollerata ta' metformin wahdu
- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju, inkluża l-insulina, f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwament b'metformin u b'dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għat-tagħrif disponibbli dwar kombinazzjonijiet differenti)
- f'pazjenti li diġà qegħdin jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' dapagliflozin u metformin bhala pilloli separati.

## 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požologija

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

#### Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq il-monoterapija ta' metformin jew metformin f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukożju, inkluża l-insulina

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Kull pillola fiha doża fissa ta' dapagliflozin u metformin (ara sezzjoni 2). Pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq metformin waħdu jew f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jbaħxu l-glukożju, inkluża l-insulina, għandhom jirċievu doża totali ta' kuljum ta' Ebymect ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin, flimkien mad-doża totali ta' kuljum ta' metformin, jew l-eqreb doża terapewtikament xierqa li diġà tkun qiegħda tittiehed. Meta Ebymect jintuża f'kombinazzjoni mal-insulina jew ma' sekretagoga tal-insulina bħal sulphonylurea, tista' tiġi kkunsidrata doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sulphonylurea biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Mhuwiex rakkomandat aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, GFR 60 – 89 mL/min. Id-doża massima ta' kuljum hija ta' 3000 mg ta' metformin u preferibbilment għandha tinqasam fi 2 – 3 dozi kuljum. Madankollu, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża b'rabta mat-tnaqqis fil-funzjoni renali. Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Ebymect, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

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

Ebymect mhuwiex rakkomandat biex jintuża fuq pazjenti b'GFR < 60 ml/min (ara sezzjoni 4.4). L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliwi, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti b'indeboliment renali moderat u x'aktarx li tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

#### *Anzjani (≥ 65 sena)*

Billi metformin jiġi parzjalment eliminat mill-kliwi, u billi pazjenti akbar fl-età għandhom iktar ċans li jsofru minn indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela iktar ma tiżdied l-età. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi huwa neċessarju sabiex jgħin fil-prevenzjoni ta' aċidozi lattika assoċjata ma' metformin, b'mod partikolari f'pazjenti akbar fl-età (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Ir-riskju ta' tnaqqis tal-volum b'dapagliflozin għandu jitqies ukoll (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-esperjenza terapewtika limitata b'dapagliflozin f'pazjenti ta' 75 sena jew ikbar, mhuwiex rakkomandat li tinbeda terapija f'din il-popolazzjoni.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ebymect huwa kontraindikata f'pazjenti b':

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

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

#### Ġenerali

Ebymect m'għandux jintuża f'pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 1 jew għall-kura tal-ketoaċidozi dijabetika.

#### Aċidozi lattika

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

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

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

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

### Funzjoni renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin, li huwa komponent ta' dan il-prodott mediċinali, tiddependi mill-funzjoni renali, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat u aktarx li tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Għaldaqstant, dan il-prodott mediċinali mhuwiex rrakkomandat biex jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali moderat sa sever (pazjenti b'GFR < 60 ml/min) ( ara sezzjoni 4.2).

Metformin jiġi eliminat mill-kliewi, u insuffiċjenza renali minn moderata għal qawwiya żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4).

Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi vvalutata:

- Qabel ma tinbeda l-kura u regolament wara dan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).
- Għal funzjoni renali b'livelli GFR li jqarrbu dawk ta' indeboliment renali moderat u f'pazjenti anzjani, tal-anqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena.
- Qabel ma jibdedw jintużaw prodotti mediċinali fl-istess hin li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u mbagħad perjodikament wara dan
- Jekk il-funzjoni renali taqa' taht GFR < 60 ml/min, il-kura għandha titwaqqaf.
- Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR ta' < 30 mL/min u għandu jintwaqqaf temporanjament jekk ikun hemm kundizzjonijiet li jbiddu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

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

Użu f'pazjenti f'riskju minhabba nuqqas fil-volum, pressjoni baxxa tad-demem u/jew zbilanċi fl-elettroliti  
Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, dapagliflozin iżid id-dijurezi assoċjata ma' tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 5.1), li jista' jkun aktar qawwi f'pazjenti b'konċentrazzjonijiet għoljin ta' glukozju fid-demem.

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti li qegħdin jirċievu diuretici loop (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom nuqqas fil-volum, eż. minhabba mard akut (bħalma hu mard gastrointestinali).

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

Għal pazjenti li qed jirċievu dan il-prodott mediċinali, f'każ ta' kundizzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal żmien li jistgħu jwasslu għal nuqqas fil-volum, huwa rrakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-istatus tal-volum (eż. eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demem, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit) u tal-elettroliti. Huwa rrakkomandat li l-kura b'dan il-prodott mediċinali titwaqqaf temporanjament fil-każ ta' pazjenti li jizviluppaw tnaqqis fil-volum sakemm it-tnaqqis jiġi korrett (ara sezzjoni 4.8).

### Ketoaċidożi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoaċidożi dijabetika (DKA), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja, ġew irrapportati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq, ikkurati b'inibituri SGLT2, inkluż dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-glucose fid-demem, inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'dożi oġhla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidożi dijabetika għandu jitqies fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawzja, rimettar, anoressja, uġiġh addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu nifs, konfużjoni, għejja mhux tas-soltu u nġhas. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoaċidożi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħħu, irrISPETTIVAMENT mil-livell tal-glucose fid-demem.

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

Il-kura għandha tiġi interrotta f'pazjenti li jiġu rikoverati l-isptar għal proċeduri kirurġiċi maġġuri jew mard mediku serju akut. Fiz-żewġ każijiet, il-kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda ladarba l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

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

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' DKA jinkludu pazjenti b'riżerva baxxa tal-funzjoni taċ-ċellula beta (eż. pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'C-peptide baxx jew dijabete awtoimmuni moħbija fl-adulti (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal tehid ristrett tal-ikel jew b'deidratizzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dozi tal-insulina huma mnaqqsa u pazjenti b'żieda fir-rekwiżiti tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurġija jew abbuż mill-alkoħol. L-inibituri AGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

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

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

#### Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo f'analizi miġbura sa 24 ġimġha (ara sezzjoni 4.8). Il-pjelonefrite ma kinitx komuni u seħħet bi frekwenza simili għal tal-kontroll. It-tneħhija tal-glukożju permezz tal-awrina tista' tiġi assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ urinarju; għaldaqstant, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju ta' Ebymect waqt il-kura tal-pjelonefrite jew urosepsis.

#### Anzjani (≥ 65 sena)

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

F'pazjenti ta' ≥ 65 sena, proporzjon ikbar ta' suġġetti li ġew ikkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' indeboliment jew insuffiċjenza renali meta mqabbel ma' placebo. L-aktar reazzjoni avversa rrapportata relatata mal-funzjoni renali kienet żidiet tal-kreatinina fis-serum, li l-biċċa l-kbira tagħhom kienu temporanji u riversibbli (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti akbar fl-età jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' tnaqqis fil-volum u għandhom iżjed ċans li jiġu kkurati b'dijuretici. F'pazjenti ta' ≥ 65 sena, proporzjon ikbar ta' individwi kkurati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' tnaqqis fil-volum (ara sezzjoni 4.8).

L-esperjenza terapewtika f'pazjenti ta' 75 sena jew ikbar hija limitat. Mhuwiex rakkomandabbli li tinbeda terapija f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

### Insuffiċjenza kardijaka

L-esperjenza fl-NYHA klassi I-II hija limitata, u m'hemmx esperjenza ta' studji kliniċi b'dapagliflozin fl-NYHA klassi III-IV.

### Użu f'pazjenti kkurati bi pioglitazone

Filwaqt li aktarx li m'hemmx rabta kawżali bejn dapagliflozin u l-kanċer tal-bużżeġa tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawżjoni, mhuwiex irrakkomandat li dan il-prodott mediċinali jintuża f'pazjenti li qegħdin jiġu kkurati fl-istess waqt bi pioglitazone. It-tagħrif epidemjoloġiku disponibbli għal pioglitazone jissuggerixxi zieda ċkejna fir-riskju ta' kanċer fil-bużżeġa tal-awrina f'pazjenti dijabetiċi kkurati bi pioglitazone.

### Żieda fl-ematokrit

Ġiet osservata zieda fl-ematokrit bil-kura b'dapagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għaldaqstant, hija meħtieġa kawtela f'pazjenti li diġà għandhom ematokrit għoli.

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

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

### Kombinazzjonijiet mhux studjati

Dapagliflozin għadu ma ġiex studjat f'kombinazzjoni ma' analogi ta' glucagon-like peptide 1 (GLP-1).

### Eżami tal-awrina fil-laboratorju

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

### Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

### Kirurgija

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

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

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

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

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

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

### Dapagliflozin

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### Dijuretici

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

##### Insulina u sekretagogi tal-insulina

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina, bhalma huma sulphonylureas, jikkawunaw l-ipoglicemija.

Għaldaqstant, doża inqas ta' insulina jew ta' sekretagogu tal-insulina tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija meta użati flimkien ma' dapagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

##### Interazzjonijiet farmakokinetici

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

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

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

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

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

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

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

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



### Interazzjonijiet oħrajn

L-effetti tat-tipjip, tad-dieta, ta' prodotti erbali u tal-użu tal-alkohol fuq il-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma ġewx studjati.

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

Il-monitoraġġ tal-kontroll glicemiku b'assaġġ ta' 1,5-AG mhux irrakkomandat peress li r-riżultati mkejla ta' 1,5-AG mhumiex affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jiehdu inibituri SGLT2. Uża metodi alternattivi biex timmonitorja l-kontroll glicemiku.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjoni saru biss fuq adulti.

### Metformin

#### Użu fl-istess waqt mhux irrakkomandat

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

### Alkoħol

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

### Sustanzi ta' kuntrast bil-jodju

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

### Taħlita li tirrikjedi prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

### Treddigh

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

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

### Fertilità

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

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

Dapagliflozin jew metformin ma għandhomx influwenza, jew għandhom influwenza negligibbli, fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissijin dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta dan il-prodott mediċinali jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju li huma magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

##### Dapagliflozin flimkien ma' metformin

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

F'analizi ta' 5 studji kkontrollati bi placebo dwar dapagliflozin miżjud ma' metformin, ir-riżultati ta' sigurtà kienu simili għal dawk tal-analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' 12-il studju dwar dapagliflozin kkontrollati bi placebo (ara Dapagliflozin, *Sommarju tal-profil ta' sigurtà* hawn taħt). Ma ġewx identifikati reazzjonijiet avversi għall-grupp ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin meta mqabblin ma' dawk irrapportati għall-komponenti individwali. Fl-analizi miġbura separata dwar dapagliflozin bhala zieda ma' metformin, 623 individwu ġew ittrattati b'10 mg dapagliflozin bhala zieda ma' metformin u 523 ġew ittrattati bi placebo ma' metformin.

##### Dapagliflozin

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

F'analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' 13-il studju kkontrollati bi placebo, 2,360 individwu ġew ikkurati b'10 mg dapagliflozin u 2,295 ġew ittrattati bi placebo.

L-aktar reazzjoni avversa li ġiet irrapportata b'mod frekwenti kienet l-ipoglicemija, li kienet tiddependi fuq it-tip ta' terapija ta' sfond użata f'kull studju. Il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili bejn il-gruppi tal-kura, inkluż il-placebo, bl-eċċezzjonijiet ta' studji b'terapiji addizzjonali b'sulphonylurea (SU) u bl-insulina. Terapiji mħalltin b'sulphonylurea u b'zieda ta' insulina kellhom rati oghla ta' ipoglicemija (ara *Ipoglicemija* hawn taħt).

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

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

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi fi prova klinika ta' rilaxx immedjat ta' dapagliflozin u metformin u f'dejta wara t-tqeghid fis-suq<sup>a</sup>

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati <sup>*,b,c</sup> Infezzjoni fil-passaġġ urinarju <sup>*,b,d</sup>	Infezzjoni fungali <sup>**</sup>		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta użat ma' SU jew mal-insulina) <sup>b</sup>		Tnaqqis fil-volum <sup>b,e</sup> Ghatx <sup>**</sup>	Ketoacidozi dijabetika <sup>k</sup>	Acidozi lattika Defiċjenza ta' vitamina B12 <sup>h,§</sup>
<i>Disturbi fis-</i>		Disturb fit-			

<b>Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Rari hafna</b>
<i>sistema nervuża</i>		toghma <sup>§</sup> Sturdament			
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastrointestinali <sup>i,§</sup>		Stitikezza <sup>**</sup> Ħalq xott <sup>**</sup>		
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					Disturbi fil-funzjoni tal-fwied <sup>§</sup> Epatite <sup>§</sup>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>					Urtikarja <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurite <sup>§</sup>
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		Ugigh fid-dahar <sup>*</sup>			
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja <sup>*,f</sup>	Nokturja <sup>**</sup> Indeboliment fil-kliwi <sup>**,b</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali <sup>**</sup> Prurite ġenitali <sup>**</sup>		
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit <sup>g</sup> Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi <sup>b</sup> Dislipidemja <sup>j</sup>	Żieda tal-kreatinina fid-demm <sup>**,b</sup> Żieda tal-urea fid-demm <sup>**</sup> Tnaqqis fil-piż <sup>**</sup>		

<sup>a</sup>It-tabella turi reazzjonijiet avversi identifikati minn dejta sa 24 ġimgħa (perjodu qasir) irrISPettivament mis-salvataġġ glicemiku, hliEF dawk immarkati b'§, li għalihom il-kategoriji tar-reazzjonijiet avversi u tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni mis-Sommarju tal-Karatterisici tal-prodott ta' metformin disponibbli fl-Unjoni Ewropea.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>k</sup> Ara sezzjoni 4.4

\* Irrapportati f'≥ 2 % tal-individwi u ≥ 1 % aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo.

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

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

#### Dapagliflozin flimkien ma' metformin

#### Ipoglicemija

Fi studji b'dapagliflozin f'kombinazzjoni ta' zieda ma' metformin, ġew irrapportati episodji minuri ta' ipoglicemija fi frekwenzi simili għal tal-grupp ikkurat b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin (6.9 %) u fil-grupp tal-placebo flimkien ma' metformin (5.5 %). Ma ġewx irrapportati avvenimenti maġġuri ta' ipoglicemija.

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

#### Dapagliflozin

#### Ipoglicemija

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

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

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

#### Tnaqqis fil-volum

Ġew irrapportati reazzjonijiet relatati ma' tnaqqis fil-volum (inklużi, rapporti ta' idratazzjoni, ipovolemija jew pressjoni baxxa) f'1.1 % u 0.7 % tal-pazjenti li rċewew 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament; reazzjonijiet serji sehhew f' < 0.2 % tal-pazjenti mqassmin bejn 10 mg dapagliflozin u placebo (ara sezzjoni 4.4).

#### Vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Ġew irrapportati vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati f'5.5 % u f'0.6 % tal-pazjenti li rċewew 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament. Hafna mill-infezzjonijiet kienu hfief għal moderati, u l-pazjenti rrispondew għal kors inizjali ta' kura standard u rament wasslu għall-waqfien mill-kura b'dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4 % u 1.2 % għal dapagliflozin u placebo, rispettivament), u individwi b'passat mediku ta' mard kellhom iktar ċans ta' infezzjoni li tirrepeti ruhha.

#### Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

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

#### Zieda fil-kreatinina

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

Evalwazzjoni ulterjuri tal-pazjenti li kellhom avvenimenti avversi relatati mal-kliewi uriet li hafna kellhom tibdil fil-kreatinina fis-serum ta'  $\leq 0.5$  mg/dl mil-linja bażi. Iz-zidiet fil-kreatinina kienu generalment temporanji matul kura kontinwa jew riversibbli wara t-twaqqif tal-kura.

#### Ormon tal-paratirojde (PTH)

Ġew osservati zidiet żgħir fil-livelli ta' PTH fis-serum, biż-zidiet ikunu ikbar f'individwi b'koncentrazzjonijiet ta' PTH oghla fil-linja bażi. Il-kejl tad-densità minerali tal-għadam f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali jew b'mard hafif ma wera ebda telf tal-għadam wara perjodu ta' kura ta' sentejn.

### Mard malinn

Waqt provi kliniċi, il-proporzjon totali ta' pazjenti b'tumuri malinni jew mhux speċifikati kien simili bejn dawk ikkurati b'dapagliflozin (1.50 %) u dawk ikkurati bi placebo/prodott ta' paragon (1.50 %), u ma kienx hemm sinjal ta' karċinoġenità jew mutaġenicità fid-dejta minn annimali (ara sezzjoni 5.3). Meta ġew ikkunsidrati l-każi ta' tumuri li sehhew fis-sistemi ta' organi differenti, ir-riskju relattiv assoċjat ma' dapagliflozin kien ta' iktar minn wiehed għal xi tumuri (fil-bużzieqa tal-awrina, fil-prostata, fis-sider) u ta' inqas minn 1 għal oħrajn (eż. fid-demm u fis-sistema limfatika, fl-ovarji u fil-passaġġ renali), b'mod li ma rriżultatx żieda ġenerali fir-riskju ta' tumor assoċjata ma' dapagliflozin. Iz-żieda jew it-tnaqqis fir-riskju ma kinitx statistikament sinifikanti f'xi waħda mis-sistemi tal-organi. Meta jitqiesu n-nuqqas ta' sejbiet ta' tumuri fi studji mhux kliniċi kif ukoll il-perjodu qasir bejn l-ewwel esponiment għall-mediċina u d-dijanjożi tat-tumor, aktarx li m'hemmx relazzjoni kawżali. Billi l-iżbilanċ numeriku tat-tumuri fis-sider, fil-bużzieqa tal-awrina u fil-prostata għandu jiġi kkunsidrat b'kawtela, se jiġi investigat iktar fi studji wara l-awtorizzazzjoni.

### Popolazzjonijiet speċjali

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

F'pazjenti ta'  $\geq 65$  sena, ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi relatati ma' indeboliment jew insuffiċjenza renali fi 7.7 % tal-individwi ttrattati b'dapagliflozin u f'3.8 % tal-individwi ttrattati bi placebo (ara sezzjoni 4.4). L-iktar reazzjoni avversa komuni li ġiet irrappurtata marbuta mal-funzjoni renali kienet iż-żieda tal-kreatinina fis-serum. Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu temporanji u riversibbli. F'pazjenti ta'  $\geq 65$  sena, ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrappurtati l-aktar bhala pressjoni tad-demm baxxa, f'1.7 % u f'0.8 % tal-individwi ttrattati b'dapagliflozin u ta' dawk ittrattati bi placebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

### Dapagliflozin

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

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

## Metformin

Doża eċċessiva gholja jew riskji konkomitanti ta' metformin jistgħu jwasslu għal aċidozi lattika. L-aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi trattata l-isptar.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

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

#### Dapagliflozin

Dapagliflozin huwa impeditur qawwi hafna ( $K_i$ : 0.55 nM), selettiv u riversibbli, tal-kotrasportatur 2 tas-sodium-glucose (SGLT2).

L-SGLT2 huwa espress b' mod selettiv fil-kliwi, mingħajr ebda espressjoni perċepita f' iktar minn 70 tessut iehor, inklużi l-fwied, il-muskoli skeletali, it-tessut xaħmi, is-sider, il-bużżieqa tal-awrina u l-moħħ. SGLT2 huwa t-trasportatur predominanti responsabbli għar-riassorbiment tal-glukożju mill-filtrat tal-glomeruli lura fiċ-ċirkulazzjoni. Minkejja l-preżenza tal-iperglicemija fid-dijabete tat-tip 2, ir-riassorbiment tal-glukożju f'filtrat jibqa' sejjer. Dapagliflozin itejjeb il-livelli tal-glukożju fil-plasma kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas ir-riassorbiment renali tal-glukożju u jwassal għat-tneħħija tal-glukożju mal-awrina. Din it-tneħħija tal-glukożju (effett glukuretiku) tiġi osservata wara l-ewwel doża, tibqa' għaddejja matul l-intervall ta' 24 siegħa fid-doża, u tinżamm matul il-kura. L-ammont ta' glukożju mneħħi permezz tal-kliwi bis-saħħa ta' dan il-mekkanizmu jiddependi fuq il-koncentrazzjoni tal-glukożju fid-demm u fuq il-GFR. Dapagliflozin ma jxekklix il-produzzjoni endoġena normali tal-glukożju bhala rispons għall-ipoglicemija. Dapagliflozin jaġixxi indipendentament mit-tnixxija tal-insulina u mill-azzjoni tal-insulina. Gie osservat titjib fil-mudell omeostatiku ta' valutazzjoni għall-funzjoni taċ-ċelluli beta (HOMA beta-cell) fi studji kliniċi b' dapagliflozin.

It-tneħħija tal-glukożju mal-awrina (glukurezi) indotta minn dapagliflozin hija assoċjata ma' telf ta' kaloriji u tnaqqis fil-piż. L-impediment tat-trasport tal-glukożju flimkien mas-sodju minnhabba dapagliflozin huwa assoċjat ukoll ma' dijurezi hafifa u natrijurezi temporanja.

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

#### Metformin

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

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tliet mekkanizmi:

- bit-tnaqqis tal-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jimpedixxi l-glukoneogenesi u l-glikoġenolizi;
- billi jżid bi f'it is-sensittività għall-insulina, u b'hekk itejjeb it-tehid u l-użu periferiku tal-glukożju fil-muskoli;



- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

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

### Effetti farmakodinamiċi

#### Dapagliflozin

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

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

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

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

#### Metformin

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

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

### Effikaċja klinika u sigurtà

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

### Kontroll glicemiku

Fi studju kkontrollat attivament ta' nuqqas ta' inferjorità fuq 52 ġimgha (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimgha u 104 ġimghat), 10 mg dapagliflozin ġew evalwati bhala terapija miżjuda ma' metformin meta mqabbla ma' sulphonylurea (glipizide) bhala terapija miżjuda ma' metformin f'pazjenti b'kontroll glicemiku mhux adegwat (HbA1c > 6.5 % u ≤ 10 %). Ir-riżultati wrew tnaqqis medju simili fl-HbA1c mil-linja bażi sat-52 ġimgha, meta mqabbel ma' glipizide, u b'hekk urew nuqqas ta' inferjorità (Tabella 2). F'ġimgha 104, il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fl-HbA1c kienet ta' -0.32 % għal dapagliflozin u -0.14 % għal glipizide, rispettivament. Fil-ġimgha 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c kien ta' -0.10 % għal dapagliflozin u ta' 0.20 % għal glipizide, rispettivament. Fil-ġimghat 52, 104 u 208, proporzjon ferm aktar baxx ta' individwi mill-grupp ikkurat b'dapagliflozin (3.5 %, 4.3 % u 5.0 % rispettivament) esperjenza mill-inqas avveniment wiehed ta' ipoglicemija meta mqabbel mal-grupp ikkurat bi glipizide (40.8 %, 47 % u 50.0 % rispettivament). Il-proporzjon ta' pazjenti li kien baqa' fl-istudju fil-Ġimgha 104 u fil-Ġimgha 208 kien ta' 56.2 % u 39.7 % għall-grupp ikkurat b'dapagliflozin u ta' 50.0 % u 34.6 % għall-grupp ikkurat bi glipizide.

Tabella 2. Riżultati fil-Ġimgha 52 (LOCF<sup>a</sup>) fi studju kkontrollat attivament li jqabbel dapagliflozin ma' glipizide bhala zieda ma' metformin

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

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

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

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

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

\* valur-p < 0.0001

Dapagliflozin bhala zieda jew ma' metformin wahdu, jew ma' metformin f' tahlita ma' sitagliptin, sulphonylurea jew insulina (bi prodotti medicinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew minghajrhom, inkluż metformin) wassal ghal tnaqqis medju statistikament sinifikanti fl-HbA1c fl-24 ġimgha meta mqabbel ma' individwi li rċevew placebo ( $p < 0.0001$ ; Tabelli 3, 4 u 5). 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum ipprova tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c fis-16-il ġimgha meta mqabbel ma' individwi li rċevew placebo ( $p < 0.0001$ ; Tabella 3).

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

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

Tabella 3. Rizultati ta' studji kkontrollati bi placebo (LOCF<sup>a</sup>) sa 24 ġimgha ta' dapagliflozin f' kombinazzjoni miżjuda ma' metformin jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin

<b>Kumbinazzjoni miżjuda</b>					
<b>Metformin<sup>1</sup></b>		<b>Metformin<sup>1, b</sup></b>		<b>Metformin<sup>1</sup> + Sitagliptin<sup>2</sup></b>	
<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 5 mg BID</b>	<b>Placebo BID</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>

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

Taqsiriet: QD: darba kuljum; BID: darbtejn kuljum

<sup>1</sup>Metformin  $\geq$  1500 mg kuljum;

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

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

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

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

<sup>d</sup>Il-medja tal-inqas kwadri agġustata għall-valur tal-linja baži

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

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

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

Tabella 4. Rizultati ta' studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa ta' dapagliflozin f'kombinazzjoni mizjuda ma' metformin u sulphonylurea

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

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

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

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

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

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

Tabella 5. Ir-rizultati fil-Ġimgha 24 (LOCF<sup>a</sup>) fi studju kkontrollat bi placebo dwar dapagliflozin f'kombinazzjoni mal-insulina (wehidha jew ma' prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju, inkluż metformin)

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

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

### Glukożju wara l-ikel

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

### Piż tal-ġisem

Dapagliflozin bhala zieda ma' metformin wahdu jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin) irrizulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem sa 24 ġimgha ( $p < 0.0001$ , Tabelli 3, 4 u 5). Dawn l-effetti ġew sostnuti fi provi aktar fit-tul. Wara 48 ġimgha, id-differenza għal dapagliflozin bhala zieda ma' metformin flimkien ma' sitagliptin meta mqabbel ma' placebo kienet ta' -2.07 kg. Fil-ġimgha 102, id-differenza għal dapagliflozin bhala zieda ma' metformin meta mqabbel ma' placebo jew bhala zieda mal-insulina meta mqabbel ma' placebo kienet ta' -2.14 u -2.88 kg, rispettivament.

Bhala terapija miżjuda ma' metformin fi studju kkontrollat attivament dwar nuqqas ta' inferjorità, dapagliflozin wassal għal bidla statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fil-ġimgha 52 ( $p < 0.0001$ , Tabella 2) li kienet sostnuta sal-ġimghat 104 u 208 (-5.06 kg u -4.38 kg rispettivament).

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

### Pressjoni tad-demmm

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

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

### Sigurtà kardjovaskulari

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

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

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

### Metformin

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

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-pilloli kombinati Ebymect huma kkunsidrati b'joekwivalenti għall-amministrazzjoni kongunta ta' dozi korrispondenti ta' dapagliflozin u metformin hydrochloride mogħtija flimkien bhala pilloli individwali.

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

### Interazzjoni mal-ikel

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġietx studjata.

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



## Dapagliflozin

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

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

### Linearità

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

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

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

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

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

### Sess

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

### Razza

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

### Piż tal-ġisem

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika ma gietx studjata.

### Metformin

#### Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, it-t<sub>max</sub> jintlaħaq f'sagħtejn u nofs. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' metformin ta' 500 mg jew ta' 850 mg hija bejn wiehed u ieħor 50-60 % f'individwi b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita rkuprata fl-ippurġar kienet ta' 20-30 %.

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

#### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa neglijabbli. Metformin jitqassam fl-eritroċiti. L-ogħla kwantità fid-demmm huwa inqas minn dik fil-plażma u titfaċċa bejn wiehed u ieħor fl-istess hin. Iċ-ċelluli ħomor tad-demmm probabbilment jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-V<sub>d</sub> medju kien ivarja bejn 63-276 l.

#### Bijotrasformazzjoni

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

#### Eliminazzjoni

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Indeboliment renali

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

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

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

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

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

#### Dapagliflozin

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

#### Tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp

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

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

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

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

#### Metformin

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola:

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

#### Kisja b'rita:

Polyvinyl alcohol (E1203)  
Macrogol 3350 (E1520(iii))  
Talc (E553b)  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)

Polyvinyl alcohol (E1203)  
Macrogol 3350 (E1520(iii))  
Talc (E553b)  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)

### **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 tal-PVC/PCTFE/Alu.

Daqsijiet tal-pakkett:

14, 28, 56 u 60 pillola miksija b'rita f'folji mhux perforati.

60x1 pilloli miksijin b'rita f'folji perforati ta' doża waħda.

Pakkett multiplu li fih 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita f'folji mhux perforati.

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

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

L-ebda htigijiet 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**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

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

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

Ebymect 5 mg/1.000 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

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

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

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

16 ta' Novembru 2015

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

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

## **ANNEX II**

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

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

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

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

Bristol Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
Anagni, 03012  
L-Italja

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

## **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**

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

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

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

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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



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

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA – BIL-KAXXA BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
60x1 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/001  
EU/1/15/1051/002  
EU/1/15/1051/003  
EU/1/15/1051/004  
EU/1/15/1051/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/850 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluz.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**KARTUNA TA' BARRA – PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU - BIL-KAXXA BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/850 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**KARTUNA TA' ĠEWWA – PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU – MINGHAJR IL-KAXXA BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

98 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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



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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/850 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**KARTUNA – BIL-KAXXA BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
60x1 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/007  
EU/1/15/1051/008  
EU/1/15/1051/009  
EU/1/15/1051/010  
EU/1/15/1051/011

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluz.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**KARTUNA TA' BARRA – PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU – BIL-KAXXA BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/012

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**KARTUNA TA' ĠEWWA – PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU – MINGHAJR IL-KAXXA BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
60xl pillola miksija b'rita  
Pakkett multiplu: 196 (2 pakketti ta' 98) pilloli miksijin b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

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

EU/1/15/1051/012

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:



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

**FOLJI (PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**FOLJI (MHUX PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli  
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Folja ta' 10 pilloli: {Simbolu ta' Xemx/Qamar}  
Folja ta' 14-il pillola: Tne. Tlie. Erb. Ham. Ġim. Sib. Hadd.  
{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

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

**FOLJI (PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**FOLJI (MHUX PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Folja ta' 10 pilloli: {Simbolu ta' Xemx/Qamar}  
Folja ta' 14-il pillola: Tne. Tlie. Erb. Ham. Ġim. Sibt. Hadd.  
{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu 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 kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

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

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

Din il-mediċina fiha żewġ sustanzi differenti li jissejhu dapagliflozin u metformin. It-tnejn jappartjenu għal grupp ta' mediċini msejha antidijabetiċi orali.

Din il-mediċina tintuża għal tip ta' dijabete msejha "dijabete tat-tip 2" f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena u akbar) u ġeneralment issehh meta tkun akbar fl-età. Jekk għandek id-dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina jew ġismek mhuwiex kapaċi juża l-insulina li jipproduċi kif suppost. Dan iwassal għal livell għoli ta' zokkor (glukosju) fid-demm tiegħek. Dapagliflozin jahdem billi jneħhi z-zokkor żejjed minn ġo ġismek mal-awrina u jnaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek. Metformin jahdem prinċipalment billi jinibixxi l-produzzjoni tal-glukosju fil-fwied.

- Dawn huma mediċini li jittieħdu mill-ħalq kontra d-dijabete.
- Din il-mediċina tittieħed flimkien ma' dieta u eżerċizzju.

- Din il-medicina tintuża jekk id-dijabete tiegħek ma tistax tkun ikkontrollata b' medicini ohrajn użati għall-kura tad-dijabete, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju.
- It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu din il-medicina wehidha jew flimkien ma' medicini ohrajn għall-kura tad-dijabete. Din tista' tkun medicina ohra li tittiehed mill-halq u/jew insulina mogħtija b'injezzjoni.
- Jekk diġà qed tiehu kemm dapagliflozin kif ukoll metformin bħala pilloli singoli, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex taqleb għal din il-medicina. Biex tevita doza eċċessiva, tkomplix tiehu dapagliflozin u pilloli ta' metformin, jekk tkun qed tiehu din il-medicina.

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

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

### Tihux Ebymect

- jekk inti allergiku għal dapagliflozin, metformin jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qatt kellek koma dijabetika.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demem), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taht) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demem u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, nhas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek infezzjoni severa.
- jekk tlift hafna ilma minn ġismek (deidrazzjoni), eż. minhabba dijarea fit-tul jew severa, jew jekk irremettejt diversi drabi wara xulxin.
- jekk dan l-aħħar kellek xi attakk tal-qalb jew jekk għandek insufficjenza tal-qalb jew problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demem tiegħek jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs.
- jekk għandek xi problemi bil-fwied.
- jekk tixrob ammont kbir ta' alkoħol, kemm kuljum kif ukoll minn żmien għal żmien (jekk jogħġbok ara s-sezzjoni "Ebymect u alkoħol").

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Riskju ta' acidozi lattika

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

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

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

Sintomi ta' acidozi lattika jinkludu:

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

Acidozi lattika hija emergenza medika u għandha tigi ttrattata fi sptar.

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

- jekk għandek “dijabete tat-tip 1” – it-tip ta’ dijabete li normalment tibda meta tkun żgħir, u ġismek ma jipproduċi l-ebda insulina.
- jekk tesperjenza telf fil-piż f’qasir żmien, thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx, uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas jew għejja mhux tas-soltu, toġhma helwa jew metallika f’halqek jew riha tal-awrina jew tal-għaraq tiegħek differenti minn tas-soltu, aġmel kuntatt ma’ tabib jew mal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta’ “ketoacidozi dijabetika” – problema li jista’ jkollok bid-dijabete minhabba zieda fil-livelli ta’ “korpi ketone” fl-awrina jew fid-demem tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi dijabetika jista’ jżidied b’sawm fit-tul, konsum eċċessiv tal-alkohol, deidrazzjoni, tnaqqis f’daqqa fid-doża tal-insulina, jew htieġa oghla ta’ insulina minhabba kirurġija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- jekk għandek livelli għoljin hafna ta’ glukozju fid-demem li jistgħu jagħmluk deidratat (titlef hafna mil-likwidi f’ġismek). Is-sinjali possibbli ta’ deidratazzjoni huma elenkati fil-bidu tas-sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu din il-mediċina jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi.
- jekk qed tiehu mediċini biex tbaxxi l-pressjoni tad-demem (anti-ipertensivi) u għandek passat ta’ pressjoni baxxa tad-demem (pressjoni baxxa). Aktar taġrif huwa mogħti hawn taht f’“Mediċini oħra u Ebymect”.
- jekk għandek passat ta’ mard serju tal-qalb jew jekk taġhtek xi puplesija.
- jekk spiss ikollok infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Din il-mediċina tista’ tikkawża infezzjonijiet fl-apparat urinarju u t-tabib tiegħek jista’ jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib. It-tabib tiegħek jista’ jikkunsidra li jibdiliek il-kura għal xi żmien jekk tiżviluppa infezzjoni serja.
- jekk għandek 75 sena jew aktar, m’għandekx tibda tiehu din il-mediċina. Dan minhabba li tista’ tkun aktar suxxettibbli għal xi effetti sekondarji..
- jekk qed tiehu xi mediċina oħra għad-dijabete li fiha “pioglitazone”, m’għandekx tibda tiehu din il-mediċina.
- jekk għandek zieda fl-ammont ta’ ċelloli homor tad-demem, li tirriżulta mit-testijiet.

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

Bhal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarment u li taderixxi ma’ kwalunkwe parir ieħor dwar il-kura tas-saqajn mogħti mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

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



### **Funzjoni tal-kliewi**

Waqt it-trattament b'Ebymect, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aghhar.

### **Glukożju fl-awrina**

Minhabba l-mod li bih taħdem din il-medicina, l-awrina tiegħek timmarka pozittiva għaz-zokkor sakemm iddum tieħu din il-medicina.

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Medicini oħra u Ebymect**

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

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

B'mod speċjali għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tieħu medicini li li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex twaqqaf din il-medicina. Is-sinjali possibbli ta' telf eċċessiv ta' fluwidu mill-ġisem huma elenkati fil-bidu tas-sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'.
- jekk qed tieħu xi medicini oħrajn li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm bħall-insulina jew medicina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibaxxi d-doża ta' dawn il-medicini l-oħrajn, biex inti ma jkollokx livelli ta' zokkor fid-demm li jkunu baxxi żżejjed (ipoglicemija).
- jekk qed tieħu cimetidine, medicina li tintuża għall-kura ta' problemi tal-istonku.
- jekk qed tuża bronkodilaturi (agonisti beta-2) li jintużaw għall-kura tal-ażżma.
- jekk qed tuża kortikosteroidi, li jintużaw għall-kura tal-infjammazzjoni f'mard bħall-ażżma u l-artrite.  
jekk qed tuża medicini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).
- jekk qed tuża ċerti medicini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II).

### **Ebymect u alkohol**

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

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Għandek twaqqaf din il-medicina jekk tinqabad tqila, peress li mhijiex rakkomandata waqt it-tieni u t-tielet trimestru (l-aħħar sitt xhur) tat-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif tista' tikkontrolla z-zokkor fid-demm waqt it-tqala.

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

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

Din il-medicina m'ghandha l-ebda jew ftit li xejn influwenza fuq l-abbiltà li ssuq u thaddem magni. Jekk tehodha ma' medicini oħra li jbxaxx l-ammont ta' zokkor fid-demmm tiegħek, bhall-insulina jew medicina "sulphonylurea", jista' jkollok livelli baxxi zzejjed ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija), li jistghu johlqu sintomi bhal dgħufija, sturdament, zieda fl-għaraq, tahbita mgħaġġla tal-qalb, bidla fil-vista jew diffikultajiet biex tikkoncentra, u jistghu jaffettwaw il-kapaċità tiegħek li ssuq u tuza magni. Issuqx jew tuza xi għodda jew magni, jekk tibda thoss dawn is-sintomi.

### **3. Kif għandek tieħu Ebymect**

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

#### **Kemm għandek tieħu**

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

#### **Kif tieħu din il-medicina**

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

It-tabib tiegħek jista' jiktiblek din il-medicina ma' medicina(i) oħra li tbaxxi(jbaxxu) l-ammont ta' zokkor fid-demmm tiegħek. Dawn jistghu jkunu medicini li jittieħdu mill-halq jew insulina mogħtija b'injezzjoni. Ftakar biex tieħu dawn il-medicini l-oħrajn kif ikun qallek it-tabib. B'hekk ikollok l-aħjar riżultati għal saħħtek.

#### **Dieta u eżerċizzju**

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

#### **Jekk tieħu Ebymect aktar milli suppost**

Jekk tieħu aktar pilloli ta' Ebymect minn kemm suppost, tista' taqbddek aċidoži lattika. Is-sintomi tal-aċidoži lattika jinkludu li thossok jew tkun ma tiflaħx hafna, rimettar, ugiġh fl-istonku, bughawwiġ, għeja severa jew diffikultà biex tieħu n-nifs. Jekk jigrilek hekk, jista' jkollok bżonn kura immedjata l-isptar, billi l-aċidoži lattika tista' twassal għal koma. Ieqaf tieħu din il-medicina immedjatament u kkuntattja tabib jew lill-egħreb spatar minnufih (ara sezzjoni 2). Ħu l-kaxxa tal-medicina miegħek.

#### **Jekk tinsa tieħu Ebymect**

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

#### **Jekk tieqaf tieħu Ebymect**

Tiqafx tieħu din il-medicina mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Iz-zokkor fid-demmm tiegħek jista' jizdied mngħajr din il-medicina.

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

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

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

- **Deidrazzjoni: telf eċċessiv ta' fluwidu mill-ġisem**, ma jsehhx normalment (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

Dawn huma s-sinjali ta' deidratazzjoni:

- ħalq xott jew iwahħal, għatx kbir
- thossok bi nġhas jew għajjen hafna
- tagħmel ftit li xejn awrina
- taħbit mgħaġġel tal-qalb.

- **Infezzjoni tal-apparat urinarju**, li hija komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10).

Dawn huma sinjali ta' infezzjoni severa tal-apparat urinarju:

- deni u/jew bard
- sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-ilma (tagħmel l-awrina)
- uġiġħ f' dahrek jew f' ġenbek.

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

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

- **ketoacidozi diabetika**, li rari tidher (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000)  
Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi diabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u Prekawzjonijiet):
  - zieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
  - telf fil-piż f' qasir żmien
  - thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
  - uġiġħ fl-istonku
  - għatx eċċessiv
  - nifs mgħaġġel u fil-fond
  - konfużjoni
  - nġhas jew għejja mhux tas-soltu
  - riħa ħelwa fin-nifs tiegħek, toġhma ħelwa jew metallika f' ħalqek jew riħa tal-awrina jew tal-għaraq tiegħek differenti minn tas-soltu.

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

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

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

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

- roġħda, għaraq, ansjetà, taħbit mgħaġġel tal-qalb
- ġuħ, uġiġħ ta' ras, bidla fil-vista
- bidla fil-burdata tiegħek jew thossok imħawwad/imħawwda.

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

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

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

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

### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- infezzjoni genitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistghu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riha mhux normali)
- uġiġh fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew tħoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar mis-soltu
- bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xahmijiet fid-demmm tiegħek (jirrizulta fit-testijiet)
- bidliet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demmm fid-demmm tiegħek (jirrizulta fit-testijiet)
- tibdil fit-togħma
- sturdament

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

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

### **Rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)**

- livelli mnaqqsa ta' vitamina B12 fid-demmm
- abnormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, infjammazzjoni fil-fwied (epatite)
- ħmura fil-gilda (eritema), ħakk jew raxx li jgiegħlek tħokk (horriqija)

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

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

### **5. Kif taħzen Ebymect**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja jew kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-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'għadex tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

#### **X'fih Ebymect**

- Is-sustanzi attivi huma dapagliflozin u metformin hydrochloride (metformin HCl).

Kull Ebymect 5 mg/850 mg pillola miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti ghal 5 mg dapagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull Ebymect 5 mg/1,000 mg pillola miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti ghal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - qalba tal-pillola: hydroxypropyl cellulose (E463), microcrystalline cellulose (E460(i)), magnesium stearate (E470b), sodium starch glycolate.
  - kisja b'rita: polyvinyl alcohol (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talc (E553b), titanium dioxide (E171), iron oxides (E172).

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

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

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

#### **Manifattur**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

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

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) 44 55 000

**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 41 03 7080

**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**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Laboratorio Tau, S. A.

Tel: +34 91 301 91 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) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

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

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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



## **Anness IV**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

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

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

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

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

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

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

## **Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC**

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

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

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

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

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

### **Billi**

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

- Minhabba l-fatt li ebda fattur ta' riskju speċifiku ma seta' jiġi identifikat hlief għal fatturi ta' riskju ta' amputazzjoni ġenerali li potenzjalment jikkontribwixxu għall-avvenimenti, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar kura tas-saqajn preventiva ta' rutina u li jżommu idratazzjoni adegwata bħala parir ġenerali biex jipprevjenu l-amputazzjoni;
- Għalhekk, il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn għandu jiġi inkluz fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti kollha elenkati fl-Anness A, bi twissija għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti li tenfasizza l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. It-twissija għal canagliflozin tinkludi wkoll informazzjoni li, f'pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura. Għal canagliflozin, ġew inkluzi wkoll l-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (prinċipalment tas-saba' tas-sieq), bħala reazzjoni avversa għal medicina, fl-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li għandha tingabar informazzjoni addizzjonali dwar avvenimenti ta' amputazzjoni permezz ta' formoli ta' rapporti ta' każijiet (CRFs, case report forms) xierqa għal provi kliniċi, kwestjonarji ta' segwitu għal każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq, l-użu ta' listi komuni ta' termini ppreferuti (PT, preferred term) ta' MedDRA għal avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, u metaanalizi ta' studji kbar inkluz studji ta' eżitu kardjovaskulari. L-RMPs kollha għandhom jiġu aġġornati kif xieraq permezz ta' varjazzjoni xierqa li għandha tiġi pprezentata sa mhux aktar tard minn xahar mid-deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea;

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

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

### **Opinjoni tas-CHMP**

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

### ***Konklużjoni ġenerali***

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

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