

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida 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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xigduo 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.

Xigduo 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).

Xigduo 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.

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

Pilloli miksijin b'rita safra, 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

Xigduo 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 jbaxxu 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 jbaxxu l-glukożju, inkluża l-insulina, għandhom jirċievu doża totali ta' kuljum ta' Xigduo 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 Xigduo 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 Xigduo 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 3000 mg ta' metformin u preferibbilment għandha tiġi maqsuma fi 2 - 3 dozi kuljum. Madankollu, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża b'rabta mat-tnaqqis fil-funzjoni renali. Jekk ma tkun disponibbli l-ebda qawwa adegwata ta' Xigduo, għandhom jintużaw 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.

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Xigduo 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);
- prekoma dijabetika;
- 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

Generali

Xigduo m'għandux jintuza 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-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretici u NSAIDs) għandhom jinbdeu 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-dem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/l) u żieda fl-*anion gap* u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Funzjoni renali

L-effikaċja ta' dapagliflozin, li 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 għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali moderat sa sever (pazjenti b'GFR < 60 mL/min) (ara sezzjoni 4.2).

Metformin jitneħħa mill-kliewi, u insuffiċjenza tal-kliewi moderata għal severa żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4).

Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi vvalutata:

- Qabel ma tinbeda l-kura u regolarment wara dan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).
- Għal funzjoni renali b'livelli tal-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 < 30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni renali mnaqqsa 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 dijuretika jew meta tinbeda kura b'NSAID.

Użu f'pazjenti f'riskju minhabba nuqqas fil-volum, pressjoni baxxa tad-demem u/jew żbilanċi 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 dijuretiċi 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' periklu għall-ħajja, ġew irrapportati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti kkurati b'inibituri SGLT2, inkluż dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss tal-valuri tal-*glucose* fid-demem, taht 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'doża oghla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidożi dijabetika għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħad-dardir, ir-rimettar, l-anoreksja, l-uġiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tieħu nifs, konfużjoni, ghejja mhux tas-soltu jew irqad. 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 ta' DKA, il-kura b'dapagliflozin ghandha titwaqqaf minnufih.

Il-kura ghandha tigi interrotta f'pazjenti li jiddahhlu l-isptar ghal proceduri magguri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Fiz-żewġ każijiet, kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda meta l-kundizzjoni tal-pazjent tigi stabbilizzata. Qabel il-bidu ta' dapagliflozin, fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippre-disponuhom ghal ketoacidozi ghandhom jitqiesu. Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' DKA jinkludu pazjenti b'rizerva ta' funzjoni baxxa ta' beta-ċelluli (eż. pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 b' C-peptide baxx jew dijabete awtoimmuni moħbija fl-adulti (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal teħid restritt tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li għalihom jitnaqqsu d-dozi tal-insulina u pazjenti b'rekwiziti miżjuda tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż tal-alkoħol. L-inibituri SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' kura bl-inibituri SGLT2 f'pazjenti b'DKA preċedenti waqt il-kura b'inibitur SGLT2 mhux rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat fattur preċipitanti ċar ieħor u solvut.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dapagliflozin f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u dapagliflozin ma għandux jintuża għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Data limitata mill-provi kliniċi tissuggerixxi li d-DKA sseħħ bi frekwenza komuni meta pazjenti bid-dijabete tat-tip 1 huma 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 ġimgħa (ara sezzjoni 4.8). Il-pjelonefrite ma kinitx komuni u seħħet bi frekwenza simili għal tal-kontroll. It-tneħħija tal-glukożju permezz tal-awrina tista' tigi assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ urinarju; għaldaqstant, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju ta' Xigduo 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' sugġetti 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 zidiet tal-kreatinina fis-serum, li l-bicċa 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'dijuretiċi. 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. Mhux 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-bużżieqa tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawżjoni, mhuwiex irrakkomandat li dan il-prodott mediċinali jintuża f'pazjenti li qeghdin jiġu kkurati fl-istess waqt bi pioglitazone. It-tagħrif epidemjoloġiku disponibbli għal pioglitazone jissuġġerixxi zieda ċkejnkna fir-riskju ta' kanċer fil-bużżieqa 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-mekkaniżmu 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-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5.

Kirurgija

Xigduo għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taht anestezija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun 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 Xigduo. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali.

Dapagliflozin

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiki

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

Insulina u sekretagogi tal-insulina

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina, bħalma 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 farmakokinetiċi

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-ghoti ta' dapagliflozin flimkien ma' rifampicin (induttur ta' diversi trasportaturi attivi u enzimi li jahdmu fil-metabolizmu tal-mediċini) gie 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 rakkomandat ebda aġġustament. Mhuwiex mistenni xi effett kliniku rilevanti b'indutturi oħrajn (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

Wara l-ghoti ta' dapagliflozin flimkien ma' mefenamic acid (impeditur ta' UGT1A9), giet 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 rakkomandat ebda aġġustament fid-doża.

L-effett ta' dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fi studji dwar l-interazzjoni li saru fuq individwi b'saħħithom, prinċipalment bl-użu ta' disinn ta' doża waħda, dapagliflozin ma' biddilx il-farmakokinetika ta' pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (sostrat ta' P-gp) jew warfarin (S-warfarin, sostrat ta' CYP2C9), jew l-effetti antikoagulanti ta' warfarin kif imkejlin mill-INR. Il-kombinazzjoni ta' doża waħda ta' 20 mg ta' dapagliflozin u simvastatin (sostrat ta' CYP3A4) irriżultat f'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' gewx studjati.

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

Il-monitoraġġ tal-kontroll glicemiku b'assaġġ ta' 1,5-AG mhuwiex irrakkomandat peress li r-riżultati mkejla ta' 1,5-AG mhumieq affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li 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 mhuwiex rakkomandat

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

Alkoħol

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

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b' mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u dijuretici, speċjalment dijuretici *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' Xigduo jew dapagliflozin f'nisa tqal. Studji fuq firien ikkurati b' dapagliflozin urew effett tossiku fl-iżvilupp tal-kliwi fil-perjodu ta' żmien li jikkorrispondi mat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala umana (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-użu ta' dan il-prodott mediċinali matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala mhuwiex irrakkomandat. Ammont limitat ta' tagħrif mill-użu ta' metformin f'nisa tqal ma jindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet kongenitali. Studji dwar metformin fl-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara fir-rigward tat-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-hlas 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 tigix ikkontrollata b'dan il-prodott mediċinali, iżda tintuża l-insulina biex il-livelli tal-glukożju fid-demm jinżammu kemm jista' jkun qrib in-normal, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' malformazzjonijiet tal-fetu assoċjati ma' livelli abnormali ta' glukożju fid-demm.

Treddigh

Mhux maghruf jekk dan il-prodott mediċinali jew dapagliflozin (u/jew il-metaboliti tiegħu) jiġux 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-twelied / 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 jbxu l-glukożju li huma maghrufin li jikkawżaw ipoglicemija.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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 irrappurtati 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 irrappurtata 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 mhalltin 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 waħda minnhom ma nstabet li kellha x'taqsam mad-doza. Ir-reazzjonijiet avversi mnizzlin hawn taht 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^a

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati ^{*,b,c} Infezzjoni fil-passaġġ urinarju ^{*,b,d}	Infezzjoni fungali ^{**}		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta użat ma' SU jew mal-insulina) ^b		Tnaqqis fil-volum ^{b,e} Għatx ^{**}	Ketoacidożi dijabetika ^k	Acidożi lattika Defiċjenza ta' vitamina B12 ^{h,§}
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-toġhma [§] Sturdament			
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastrointestinali ^{i,§}		Stitikezza ^{**} Ħalq xott ^{**}		
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					Disturbi fil-funzjoni tal-fwied [§] Epatite [§]
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>					Urtikarja [§] Eritema [§] Prurite [§]
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		Uġiġħ fid-dahar [*]			
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{*,f}	Nokturja ^{**} Indeboliment fil-kliwi ^{**b}		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali ^{**} Prurite ġenitali ^{**}		

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit ^g Tnaqqis fl-eliminazzjon i tal-kreatinina mill-kliewi ^b Dislipidemja ^j	Żieda tal-kreatinina fid-dem ^{**} , ^b Żieda tal-urea fid-dem ^{**} Tnaqqis fil-piż ^{**}		

^aIt-tabella turi reazzjonijiet avversi identifikati minn dejta sa 24 ġimgħa (perjodu qasir) irrappreżentat mis-salvataġġ glicemiku, hlief dawk immarkati b' §, li għalihom il-kategoriji tar-reazzjonijiet avversi u tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni mis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-prodott ta' metformin disponibbli fl-Unjoni Ewropea.

^bAra s-subsezzjoni korrispondenti hawn taht għal iktar informazzjoni.

^cVulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati jinkludu, eż. it-termini ppreferuti predefiniti: infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni vaginali, balanite, infezzjoni fungali ġenitali, kandidjażi vulvovaginali, vulvovaginite, balanite candida, kandidjażi ġenitali, infezzjoni ġenitali, infezzjoni ġenitali fl-irġiel, infezzjoni fil-pene, vulvite, vaginite batterjali, axxessi vulvali.

^dInfezzjoni 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.

^eTnaqqis fil-volum jinkludi, eż. it-termini ppreferuti predefiniti: deidratazzjoni, ipovolemija, pressjoni baxxa.

^fPoliurja tinkludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, żieda fil-produzzjoni tal-awrina.

^gIl-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

^hIl-kura fit-tul b' metformin ġiet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li rari hafna jista' jwassal għal deficijenza klinikament sinifikanti tal-vitamina B12 (eż. anemija megaloblastika).

ⁱSintomi 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 jitfejqun spontanjament.

^jIl-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 %.

^k 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 magħżula

Dapagliflozin flimkien ma' metformin

Ipglicemija

Fi studji b' dapagliflozin f' kombinazzjoni ta' żieda 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 irrappurtati avvenimenti magħżura ta' ipoglicemija.

F'żieda għal studju ta' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimgħa, 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 mingħajru), il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili (< 5 %) bejn il-gruppi ta' kura, inkluż il-placebo sa 102 ġimghat 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 oghla 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 rċevew 10 mg dapagliflozin flimkien mal-insulina u f'34.0 % u f'41.6 % tal-pazjenti li rċevew 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 rċevew 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 vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati f'5.5 % u f'0.6 % tal-pazjenti li rċevew 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament. Hafna mill-infezzjonijiet kienu hfief għal moderati, u l-pazjenti rrispondew għal kors inizjali ta' kura standard u rarament 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 irrappurtati b' mod aktar frekwenti għal dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo (4.7 % kontra 3.5 %, rispettivament; ara sezzjoni 4.4). Hafna mill-infezzjonijiet kienu ħfief 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 ruħha.

Żieda 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 mnaqqsa 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 ħafif (eGFR tal-linja bażi ≥ 60 mL/min/1.73 m²) 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 ≥ 30 u < 60 mL/min/1.73 m² (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' ≤ 0.5 mg/dL mil-linja bażi. Iż-żidiet fil-kreatinina kienu ġeneralment temporanji matul kura kontinwa jew riversibbli wara t-twaqqif tal-kura.

Ormon tal-paratirojde (PTH)

Ġew osservati żidiet żgħir fil-livelli ta' PTH fis-serum, biż-żidiet 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 ħafif ma wera ebda telf tal-għadam wara perjodu ta' kura ta' sentejn.

Mard malinn

Waqfien kliniċi, il-proporzjon totali ta' pazjenti b' tumuri malinni jew mhux speċifikati kien simili bejn daww ikkurati b' dapagliflozin (1.50 %) u daww ikkurati bi placebo/prodott ta' paragun (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 seħħew fis-sistemi ta' organi differenti, ir-riskju relattiv assoċjat ma' dapagliflozin kien ta' iktar minn wiehed għal xi tumuri (fil-bużżieqa tal-awrina, fil-prostata, fis-sider) u ta' inqas minn 1 għal oħrajn (eż. fid-demmi u fis-sistema limfatika, fl-ovarji u fil-passaġġ renali), b' mod li ma rriżultatx zieda ġenerali fir-riskju ta' tumur assoċjata ma' dapagliflozin. Iż-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-medicina u d-dijanjożi tat-tumur, aktarx li m'hemmx relazzjoni kawżali. Billi l-iżbilanċ numeriku tat-tumuri fis-sider, fil-bużżieqa tal-awrina u fil-prostata għandu jiġi kkunsidrat b' kawtela, se jiġi investigat iktar fi studji wara l-awtorizzazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

F' pazjenti ta' ≥ 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' ≥ 65 sena, ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrappurtati l-aktar bhala pressjoni tad-demmi baxxa, f' 1.7 % u f' 0.8 % tal-individwi ttrattati b' dapagliflozin u ta' daww 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 imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

It-tneħħija ta' dapagliflozin bl-omodijalizi ma gietx studjata. L-aktar metodu effettiv biex jitneħħew metformin u l-lactate huwa l-omodijalizi.

Dapagliflozin

Dapagliflozin ma weriex tossiċità f'individwi b'saħħithom f'dozi singoli orali sa 500 mg (50 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata 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 ingħatat doża kuljum sa 100 mg (10 darbiet iktar mid-doża massima rrakkomandata 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 għolja jew riskji konkomitanti ta' metformin jistgħu jwasslu għal acidozi lattika. L-acidozi 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-dem, Kodiċi ATC: A10BD15

Mekkanizmu ta' azzjoni

Xigduo 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-kliewi, 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 ffiltrat 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 glukuretika) 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 jxekkila il-produzzjoni endoġena normali tal-glukożju bħala rispons għall-ipoglicemija. Dapagliflozin jaġixxi indipendentament mit-tnixxija tal-insulina u mill-azzjoni tal-insulina. Ġie 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 minnħabba dapagliflozin huwa assoċjat ukoll ma' dijurezi ħafifa u natrijurezi temporanja.

Dapagliflozin ma jimpedixxi 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-iperlicemija, li jbaxxi l-glukożju fil-plażma kemm fuq livell bażali kif ukoll wara l-ikel. Ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina u għalhekk ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tliet mekkaniżmi:

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

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

Effetti farmakodinamiċi

Dapagliflozin

Ġew osservati żidiet fl-ammont ta' glukożju mneħħi 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 tneħħew 70 g ta' glukożju mal-awrina kuljum (korrispondenti għal 280 kcal kuljum) b'doża ta' 10 mg dapagliflozin kuljum f'pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Dehret evidenza ta' tneħħija sostnuta ta' glukożju f'individwi bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 li nġħataw 10 mg dapagliflozin kuljum sa żmien sentejn.

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

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

Ġiet ipparagunata l-farmakodinamika ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum u ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum f'individwi b'saħħithom. L-inibizzjoni ta' stat fiss tar-riassorbiment renali tal-glukożju u l-

ammont ta' tnehhija ta' glukozju mal-awrina matul perjodu ta' 24 siegħa kienu l-istess għaz-żewġ korsijiet ta' dozi.

Metformin

Indipendentament mill-azzjoni tiegħu fuq il-gliċemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metabolizmu tal-lipidi fil-bnedmin. Dan intwera b'dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati fuq perjodi medji jew fit-tul: metformin inaqqas il-kolesterol totali, il-kolesterol LDL u l-livelli ta' 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-għoti ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin ġie studjat f'individwi b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat fuq metformin wahdu 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 gliċemiċi klinikament rilevanti kienu sostnuti f'estensjonijiet fit-tul sa 104 ġimghat. Deher tnaqqis fl-HbA1c fis-sottogruppi kollha inklużi s-sess, l-età, ir-razza, it-tul ta' żmien tal-marda, u l-linja bażi tal-indiċi tal-massa tal-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 darbtejn kuljum b'dapagliflozin bhala zieda ma' metformin intweriet li hija effettiva u sigura f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgha kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Kontroll gliċemiku

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 gliċemiku 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' ipogliċemija 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. Rizultati fil-Ġimgha 52 (LOCF^a) fi studju kkontrollat attivament li jqabbel dapagliflozin ma' glipizide bhala zieda ma' metformin

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

^aLOCF: L-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem

^bPazjenti magħzula fuq baži każwali u ttrattati, bil-kejl tal-effikaċja tal-linja baži u l-kejl tal-effikaċja ta' mill-inqas 1 wara l-linja baži

^cIl-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja baži

^dMhux inferjuri għal glipizide + metformin

* valur-p < 0.0001

Dapagliflozin bhala zieda jew ma' metformin waħdu, jew ma' metformin f'tahlita ma' sitagliptin, sulphonylurea jew insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin) wassal għal tnaqqis medju statistikament sinifikanti fl-HbA1c fl-24 ġimgha meta mqabbel ma' individwi li rċevew 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 baži għal 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament). Fil-ġimgha 48 għal metformin flimkien ma' sitagliptin, il-bidla medja aġġustata mil-linja baži għal 10 mg dapagliflozin u placebo kienet ta' -0.44 % u 0.15 %, rispettivament. Fil-ġimgha 104 għall-insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin), it-tnaqqis fl-HbA1c kien ta' bidla medja aġġustata ta' -0.71 % u -0.06 % mil-linja baži għal 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament. Fil-ġimghat 48 u 104, id-doża tal-insulina baqgħet stabbli meta mqabbla mal-linja baži 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 baži (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'analizi separata ta' individwi fuq l-insulina flimkien ma' metformin, deher tnaqqis simili fl-HbA1c għal dak li deher fil-popolazzjoni totali tal-istudju f'pazjenti ttrattati b'dapagliflozin mal-insulina flimkien ma' metformin. Fil-ġimgha 24, il-bidla fl-HbA1c mil-linja baži f'pazjenti ttrattati b'dapagliflozin flimkien ma' insulina bil-metformin kienet ta' -0.93 %.

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

Kumbinazzjoni miżjuda		
Metformin ¹	Metformin ^{1, b}	Metformin ¹ + Sitagliptin ²

	Dapagliflozin 10 mg QD	Plaċebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Plaċebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Plaċebo QD
N ^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Linja bażi (medja)	7.92	8.11	7.79	7.94	7.80	7.87
Bidla mil-linja bażi ^d	-0.84	-0.30	-0.65	-0.30	-0.43	-0.02
Differenza mill-plaċebo ^d (95 % CI)	-0.54* (-0.74, -0.34)		-0.35* (-0.52, -0.18)		-0.40* (-0.58, -0.23)	
Individwi (%) li kisbu: HbA1c < 7 %						
Aġġustat għal- linja bażi	40.6**	25.9	38.2** (N=90)	21.4 (N=87)		
Piż tal-ġisem (kg)						
Linja bażi (medja)	86.28	87.74	93.62	88.82	93.95	94.17
Bidla mil-linja bażi ^d	-2.86	-0.89	-2.74	-0.86	-2.35	-0.47
Differenza mill-plaċebo ^d (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

¹Metformin ≥ 1500 mg kuljum;

²Sitagliptin 100 mg kuljum

^aLOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ fil-każ ta' pazjenti salvati) miġjuba 'l quddiem

^bStudju fuq 16-il ġimgha kkontrollat bi plaċebo

^cL-individwi kollha magħzula b' mod każwali li hađu mill-inqas doża waħda ta' prodott mediċinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir

^dIl-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

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

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

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

	Kombinazzjoni mizjuda	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Linja bażi (medja)	8.08	8.24
Bidla mil-Linja Bażi ^c	-0.86	-0.17
Differenza minn Placebo ^c (95 % CI)	-0.69* (-0.89, -0.49)	
Individwi (%) li kisbu: HbA1c < 7 %		
Aġġustat għal-linja bażi	31.8*	11.1
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)		
Bidla mil-linja bażi ^c	88.57	90.07
Differenza minn Placebo ^c (95 % CI)	-2.65 -2.07* (-2.79, -1.35)	-0.58

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

^aPazjenti randomizzati u kkurati b'linja bażi u għallinqas 1 kejl tal-effikaċja ta' wara l-linja bażi.

^bHbA1c analizzat permezz ta' LRM (Analizi tal-kejl ripetut longitudinali)

^cIl-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

Tabella 5. Ir-rizultati fil-Ġimġha 24 (LOCF^a) 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 ²	Placebo + insulina ± prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja bażi ^c	-0.90	-0.30
Differenza mill-placebo ^c (95 % CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja bażi ^c	-1.67	0.02
Differenza mill-placebo ^c (95 % CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Doża medja ta' insulina kuljum (IU)¹		
Linja bażi (medja)	77.96	73.96
Bidla mil-linja bażi ^c	-1.16	5.08
Differenza mill-placebo ^c (95 % CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Individwi bi tnaqqis medju fid-doża tal-insulina ta' mill- inqas 10 % kuljum (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: L-aħħar osservazzjoni (qabel id-data jew dakinhar tal-ewwel zieda fid-doża tal-insulina, jekk mehtieg) miġjuba 'l quddiem

^bL-individwi kollha magħżula b'mod każwali li hađu mill-inqas doża waħda ta' prodott mediċinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir

^cIl-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi u l-preżenza ta' prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukożju

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

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

¹Zieda fid-dozi 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

²Hamsin 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 prodott mediċinali orali oħrajn li jbaxxu l-glukożju.

Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

Il-kura b'dapagliflozin bħala zieda jew ma' metformin waħdu (10 mg dapagliflozin QD jew 5 mg dapagliflozin BID) jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina rrizultat 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-ġimġha 16 (5 mg BID) jew fil-ġimġha 24. Dan l-effett ġie osservat fl-ewwel ġimġha tal-kura u baqa' jinżamm fi studji estenzi sal-ġimġha 104.

Glukożju wara l-ikel

Il-kura b'10 mg dapagliflozin bħala zieda ma' sitagliptin flimkien ma' metformin irrizultat fi tnaqqis fil-glukożju sagħtejn wara l-ikel fl-24 ġimġha li nżamm sal-ġimġha 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 minghajrhom, inkluż metformin) irriżulta 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 mizjuda 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-immagna 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 irriżultat f'bidla ta' -3.7 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demmm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-pressjoni diastolika tad-demmm kontra -0.5 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demmm u -0.5 mmHg fil-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 għaž-zewġ studji, dapagliflozin 10 mg flimkien ma' kura antidijabetika normali ta titjib f'HbA1c u naqqas il-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' wiehed mill-eżiti li ġejjin: mewt kardjovaskulari, puplesija, infart mijokardijaku (MI) jew ammissjoni fl-isptar b'angina instabbli. L-episodji primarji seħhew 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' paragon. Il-proporzjon ta' riskju li jqabbel lil dapagliflozin ma' prodott ta' paragon 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 bażi HbA1c ≥ 9 %

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

Metformin

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Xigduo 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 Xigduo huma kkunsidrati b'joekwivalenti għall-amministrazzjoni kongunta ta' dozi korrispondenti ta' dapagliflozin u metformin hydrochloride mogħtija flimkien bħala pilloli individwali.

Il-farmakokinetika ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum u ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum ġew imqabblin f'individwi b'saħħithom. L-amministrazzjoni ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum tat esponimenti totali simili (AUC_{ss}) fuq perjodu ta' 24 siegħa għal dawk ta' 10 mg dapagliflozin mogħtija darba kuljum. Kif kien mistenni, 5 mg dapagliflozin mogħtija darbtejn kuljum imqabbla ma' 10 mg dapagliflozin darba kuljum irrizultaw f'konċentrazzjonijiet massimi aktar baxxi ta' dapagliflozin fil-plażma (C_{max}) u konċentrazzjonijiet l-izjed 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' xaħam imqabbla mal-amministrazzjoni wara stat sajjem irrizultat fl-istess livell ta' esponiment kemm għal dapagliflozin kif ukoll għal metformin. L-ikla rrizultat 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_{τ} 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 litri.

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-ippurgar. Fl-ippurgar, madwar 15 % tad-doża tneħħiet bhala medicina originali.

Linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Fi stat fiss (20 mg dapagliflozin darba kuljum għal 7 ijiem), pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever (kif iddeterminat mill-eliminazzjoni ta' iohexol mill-plażma) kellhom esponimenti sistemici medji ta' dapagliflozin ta' 32 %, 60 % u 87 % oghla, rispettivament, minn ta' dawk il-pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u funzjoni renali normali. It-tneħħija tal-glukożju fl-awrina fl-istat fiss f'24 siegħa kienet tiddependi hafna mill-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukożju kuljum 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 (≥ 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_{ss} 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_{max} 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-ippurgar kienet ta' 20-30 %.

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

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa negligibbli. 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 kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-V_d medju kien ivarja bejn 63-276 l.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni renali ta' metformin hija ta' > 400 mL/min, li turi li metformin jiġi eliminat b'filtrazzjoni glomerulari u bi 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 (abbaži 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' Xigduo.

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 oġhla 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 ≥ 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 regġhux 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 doza 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' ≥ 15 mg/kg kuljum (assoċjat ma' esponimenti fil-frieh li huma ≥ 29 darba iktar mill-valuri umani għad-doża massima rakkomandata għall-bnedmin). L-effett tossiku fuq l-ommijiet kien evidenti biss fl-oghla doza 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 doza 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' multiplu ta' esponiment sistemiku ta' madwar 1,191 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-embriju u lanqas kien teratogeniku f'esponimenti sa 1,441 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin.

Metformin

Taghrif 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

Xigduo 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/13/900/001 Xigduo 5mg/850mg 14-il pillola

EU/1/13/900/002 Xigduo 5mg/850mg 28 pillola

EU/1/13/900/003 Xigduo 5mg/850mg 56 pillola

EU/1/13/900/004 Xigduo 5mg/850mg 60 pillola

EU/1/13/900/005 Xigduo 5mg/850mg 60 x 1 pillola (doża waħda)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5mg/850mg 196 (2x98) pillola (pakkett multiplu)

Xigduo 5 mg/1.000 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14-il pillola

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 pillola

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 pillola

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 pillola

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 pillola (doża waħda)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) pillola (pakkett multiplu)

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

16 ta' Jannar 2014

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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

AstraZeneca 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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiziti 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 kwalunkwe 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-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Xigduo 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/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

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

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

Xigduo 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/1/13/900/006

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

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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

Xigduo 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 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/1/13/900/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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

Xigduo 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/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

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

xigduo 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

Xigduo 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/1/13/900/012

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

xigduo 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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

Xigduo 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' 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 GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

EU/1/13/900/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xigduo 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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

Xigduo 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

Xigduo 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. Sibt. Hadd.
{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

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

FOLJI (PERFORATI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xigduo 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

Xigduo 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

Xigduo 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Xigduo 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-tmim 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 Xigduo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xigduo
3. Kif għandek tiehu Xigduo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Xigduo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xigduo 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 Xigduo

Tihux Xigduo

- 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-demm), 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-demm 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 imnaqqa 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-demm 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 "Xigduo u alkoħol").

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' acidozi lattika

Xigduo jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda 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 mnaqqa (bħal mard tal-qalb sever u akut). Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Xigduo 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.

Waqf it-tehid ta' Xigduo 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 generali li ma tiflaħx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

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

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

- jekk għandek “dijabete tat-tip 1” – it-tip ta’ dijabete li normalment tibda meta tkun żgħir, u ġismek ma jipproduci l-ebda insulina.
- jekk tesperjenza telf fil-piż f’qasir żmien, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, nifs mghaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas mhux tas-soltu jew ghejja, riha helwa ta’ mnifsejk, toġhma helwa jew metallika f’halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek, kellem tabib jew mur sal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta’ “ketoacidozi dijabetika” - problema li jista’ jkollok minhabba d-dijabete minhabba livelli oġhla ta’ “korpi ketone” fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jirrizultaw fit-testijiet. Ir-riskju ta’ żvilupp ta’ ketoacidozi dijabetika jista’ jżidied b’sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta’ alkoħol, deidrazzjoni, tnaqqis f’daqqa fid-doża tal-insulina, jew bżonn ikbar tal-insulina minhabba operazzjoni maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta’ glukozju fid-demm li jistgħu jagħmluk deidratat (titlef ħafna 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-medicina jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi.
- jekk qed tiehu medicini biex tbaxxi l-pessjoni tad-demm (anti-ipertensivi) u għandek passat ta’ pressjoni baxxa tad-demm (pressjoni baxxa). Aktar tagħrif huwa mogħti hawn taħt f’“Medicini oħra u Xigduo”.
- jekk għandek passat ta’ mard serju tal-qalb jew jekk tagħtek xi puplesija.
- jekk spiss ikollok infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Din il-medicina tista’ tikkawża infezzjonijiet fl-apparat urinarju u t-tabib tiegħek jista’ jkun irid jimmonitorja 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-medicina. Dan minhabba li tista’ tkun aktar suxxettibbli għal xi effetti sekondarji..
- jekk qed tiehu xi medicina oħra għad-dijabete li fiha “pioglitazone”, m’għandekx tibda tiehu din il-medicina.
- jekk għandek zieda fl-ammont ta’ ċelloli homor tad-demm, li tirrizulta mit-testijiet.

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

Bhal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarment u li taderixxi ma’ kwalunkwe parir iehor dwar il-kura tas-saqajn mogħti mill-professionista tal-kura tas-saħha 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-medicina.

Funzjoni tal-kliewi

Waqt it-trattament b'Xigduo, 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.

Mediċini oħra u Xigduo

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

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

- jekk qed tieħu mediċini 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 mediċini oħrajn li jbaħxu l-ammont ta' zokkor fid-demmm bħall-insulina jew medicina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibaxxi d-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, biex inti ma jkollokx livelli ta' zokkor fid-demmm li jkunu baxxi żżejjed (ipoglicemija).
- jekk qed 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 mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- jekk qed tuża mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).

Xigduo u alkohol

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

Tqala u tredidigh

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-demmm 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, bħall-insulina jew medicina "sulphonylurea", jista' jkollok livelli baxxi zzejjed ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija), li jistghu johlqu sintomi bħal dgħufija, sturdament, zieda fl-għaraq, tahbita mgħagħla tal-qalb, bidla fil-vista jew diffikultajiet biex tikkoncentra, u jistghu jaffettwaw il-kapaçità tiegħek li ssuq u tuza magni. Issuqx jew tuza xi għodda jew magni, jekk tibda thoss dawn is-sintomi.

3. Kif għandek tiehu Xigduo

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

Kemm għandek tiehu

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

Kif tiehu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiħa ma nofs tazza ilma.
- Hu l-pillola mal-ikel. Dan biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji fuq l-istonku.
- Hu 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 tiehu dawn il-medicini l-oħrajn kif ikun qallek it-tabib. B'hekk ikollok l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerçizzju

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

Jekk tiehu Xigduo aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli ta' Xigduo minn kemm suppost, tista' taqbdak açidozi lattika. Is-sintomi tal-açidozi lattika jinkludu li thossok jew tkun ma tiffaħx hafna, rimettar, ugiħ fl-istonku, bughawwig, għeja severa jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Jekk jigrilek hekk, jista' jkollok bżonn kura immedjata l-isptar, billi l-açidozi lattika tista' twassal għal koma. Ieqaf tiehu din il-medicina immedjatament u kkuntattja tabib jew lill-egreb spatar minnufih (ara sezzjoni 2). Hu l-kaxxa tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Xigduo

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

Jekk tieqaf tiehu Xigduo

Tiqafx tiehu 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 sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqqaf Xigduo u kellem tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji jew potenzjalment serji li gejjin:

- **Acidozi lattika**, tidher b'mod rari hafna (tista' taffettwa sa utent 1 minn kull 10,000) Xigduo jista' jikkawza effett sekondarju rari hafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed juzawh), izda serju hafna li jissejjah acidozi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jigri dan, inti trid **tieqaf tiehu Xigduo u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, ghax acidozi lattika tista' twassal ghal koma.

- **Deidrazzjoni: telf eccessiv ta' fluwidu mill-gisem**, ma jsehxx normalment (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

Dawn huma s-sinjali ta' deidratazzjoni:

- halq xott jew iwahhal, ghatx kbir
- thossok bi nghas jew ghajjen hafna
- taghmel ftit li xejn awrina
- tahbit mghaggel 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' hruq meta tghaddi l-ilma (taghmel l-awrina)
- ugigh f'dahrek jew f'genbek.

Ghalkemm mhux komuni, jekk tara xi demm fl-awrina tieghek, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Kellem tabib jew mur sal-eqreb sptar minnufih jekk ghandek xi whud minn dawn l-effetti sekondarji li gejjin:

- ketoacidozi diabetika, li tidher b'mod rari (tista' taffettwa sa persuna 1 minn 1,000)

Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi diabetika (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):

- livelli oghla ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tieghek
- telf fil-piz f'qasir zmien
- thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
- ugigh fl-istonku
- ghatx eccessiv
- nifs mghaggel u fil-fond
- konfużjoni
- nghas mhux tas-soltu jew ghejja
- riha helwa ta' mnifsejk, toghma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti tal-awrina jew l-gharaq tieghek.

Dan jista' jsehxx irrispettivament mil-livell tal-glucose fid-demm. It-tabib tieghek jista' jiddeciedi li jwaqqaf il-kura tieghek b'Xigduo b'mod temporanju jew permanenti.

Kellem lit-tabib tieghek malajr kemm jista' jkun jekk ghandek xi whud minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

- **Livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipogliċemija)**, 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 tieghek, bhall-insulina

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

- roghda, għaraq, ansjetà, tahbit mgħaġġel tal-qalb
- ġuħ, uġiġħ ta' ras, bidla fil-vista
- bidla fil-burdata tieghek jew thossok imhawwad/imhawwda.

It-tabib tieghek jgħidlek kif ghandek 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 (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vaġina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riha mhux normali)
- uġiġħ fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew thoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar mis-soltu
- bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xahmijiet fid-demm tieghek (jirrizulta fit-testijiet)
- bidliet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tieghek (jirrizulta fit-testijiet)
- tibdil fit-togħma
- sturdament

Mhux komuni (jistgħu 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-demm tal-laboratorju (kreatinina jew urea)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. 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 Xigduo

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja jew kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xigduo

- Is-sustanzi attivi huma dapagliflozin u metformin hydrochloride (metformin HCl).
Kull Xigduo 5 mg/850 mg pillola miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull Xigduo 5 mg/1,000 mg pillola miksija b'rita (pillola) fiha dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - qalba tal-pillola: hydroxypropyl cellulose (E463), microcrystalline cellulose (E460(i)), magnesium stearate (E470b), sodium starch glycolate.
 - kisja b'rita: polyvinyl alcohol (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talc (E553b), titanium dioxide (E171), iron oxides (E172).

Kif jidher Xigduo u l-kontenut tal-pakkett

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

Xigduo 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita u Xigduo 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita jiġu 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 joghgbok 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

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <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 tiżdied 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.