

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xigduo 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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.

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 bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku:

- f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwatament bid-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu
- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju, inkluża l-insulina, f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwatament 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 bħala pilloli separati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwatament 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 adegwatament 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. Dan il-prodott mediċinali ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali moderat sa sever (pazjenti bit-tneħħija tal-kreatinina [CrCl] < 60 ml/min jew b'rata stmata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli [eGFR] ta' < 60 ml/min/1.73 m², ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

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).

Pazjenti akbar fl-età (≥ 65 sena)

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

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- ketoaċidożi tad-dijabete, stat dijabetiku ta' qabel il-koma;
- indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 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, alkoholiżmu (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Aċidożi lattika

L-aċidożi lattika hija kumplikazzjoni metabolika rari hafna, imma serja (b'mortalità għolja fin-nuqqas ta' kura immedjata) li tista' tiġri minhabba akkumulazzjoni ta' metformin, li huwa komponent ta' dan il-prodott mediċinali. Kazijiet rapportati ta' aċidożi lattika f'pazjenti fuq metformin graw primarjament f'pazjenti dijabetiċi f'insuffiċjenza renali sinifikanti. L-inċidenza tal-aċidożi lattika tista' u għandha titnaqqas billi jiġu eżaminati fatturi oħra ta' riskju relatati bħalma huma dijabete mhix ikkontrollata tajjeb, ketożi, sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, insuffiċjenza epatika u kwalunkwe kundizzjonijiet assoċjati mal-ipoksja.

Dijanjożi

Ir-riskju ta' aċidożi lattika għandu jiġi kkunsidrat f'każ ta' sinjali mhux speċifiċi bħalma huma bugħhawwiġijiet muskolari b'mard diġestiv, uġiġħ addominali u astenija severa.

L-aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtuġħ ta' nifs acidotiku, uġiġħ addominali u ipotermija segwiti minn koma. Sejbiet dijanjożiċi tal-laboratorju huma pH tad-demem imnaqqas, livelli tal-lactate fil-plażma oġħla minn 5 mmol/l, u zieda fl-anion gap u fil-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk ikun hemm suspett ta' aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jittiehed l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9).

Użu f'pazjenti b'indeboliment 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 (ara sezzjoni 4.2). Barra minn hekk, metformin jiġi eliminat mill-kliewi, u l-insuffiċjenza renali moderata sa severa żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4). Għaldaqstant, dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali moderat sa sever (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR] ta' < 60 ml/min/1.73 m²; ara sezzjoni 4.3).

Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi hija rrakkomandata kif ġej:

- Qabel ma tinbeda l-kura u mill-inqas darba kull sena wara dan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2)
- Qabel ma jibdeu jintużaw prodotti mediċinali fl-istess ħin li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u mbagħad perjodikament wara dan
- Għal funzjoni renali li toqrob lejn indeboliment renali moderat, mill-inqas darbtejn sa 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni renali taqa' taħt CrCl < 60 ml/min jew eGFR ta' < 60 ml/min/1.73 m², il-kura għandha titwaqqaf.

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 mxekkla, pereżempju meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni jew dijuretika jew meta tinbeda kura b'mediċina mhux steroidali kontra l-infjammazzjoni (NSAID).

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

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti li qegħdin jirċievu dijuretici 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-demm ikkagunat 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-demm baxxa jew pazjenti akbar fl-età.

Għal pazjenti li qed jirċievu dan il-prodott mediċinali, f'każ ta' kundizzjonijiet li jitfaċċaw 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-demm, 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 jiżviluppaw tnaqqis fil-volum sakemm it-tnaqqis jiġi korrett (ara sezzjoni 4.8).

Ketoacidozi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoacidozi dijabetika (DKA), inkluż każijiet ta' periklu għall-hajja, 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-demm, taht 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li ssehh b'doza oghla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi dijabetika għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħad-dardir, ir-rimettar, l-anoreksja, l-uġiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu nifs, konfużjoni, għejja mhux tas-soltu jew irqad. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħhu, irrispettivament mil-livell tal-*glucose* fid-demm.

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

Il-kura għandha tiġi interrotta f'pazjenti li jiddahhlu l-isptar għal proċeduri maġġuri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Fiż-żewġ każijiet, kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda meta l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata. Qabel il-bidu ta' dapagliflozin, fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippreddisponuhom għal ketoacidozi għandhom 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'rekwiżiti miżjuda tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurġija 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 mhuwiex 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 ssehh 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 sehhet bi frekwenza simili għal tal-kontroll. It-tnehhija tal-glukożju permezz tal-awrina tista' tiġi assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni fil-passaġġ urinarju; għaldaqstant, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju ta' Xigduo waqt il-kura tal-pjelonefrite jew urosepsis.

Pazjenti akbar fl-età (≥ 65 sena)

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

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

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

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

Insuffiċjenza kardijaka

L-esperjenza fl-NYHA klassi I-II hija limitata, u m'hemmx esperjenza ta' studji klinici 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' prekawzjoni, mhuwiex irrakkomandat li dan il-prodott mediċinali jintuża f' pazjenti li qegħdin jiġu kkurati fl-istess waqt bi pioglitazone. It-tagħrif epidemjoloġiku disponibbli għal pioglitazone jissuġġerixxi zieda ċkejna fir-riskju ta' kanċer fil-bużżieqa tal-awrina f' pazjenti dijabetici 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.

Kombinazzjonijiet mhux studjati

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

Eżami tal-awrina fil-laboratorju

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

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insuffiċjenza renali. Dan jista' jikkawża akkumulazzjoni ta' metformin li tista' żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika. Għaldaqstant, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf qabel jew waqt il-ħin tat-test, u ma jitkomplix qabel ma jgħaddu 48 siegħa, u dan biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun għet eżaminata mill-ġdid u nstabt li hi normali (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Billi dan il-prodott mediċinali fih metformin, il-kura trid titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija mhux obbligatorja b'anestesija ġenerali, spinali jew epidurali. Il-kura tista' terġa' tinbeda mhux qabel ma jgħaddu 48 siegħa wara kirurgija jew il-bidu mill-ġdid tan-nutrizzjoni orali u dan biss jekk tkun għet stabbilita funzjoni renali normali.

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-demem u, jekk indikat, il-livelli ta' pH, lactate, pyruvate u meformin fid-demem. 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 jbidilx 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-demem baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Insulina u segretagogi tal-insulina

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la impedixxa cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2B6 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, jissuġġerixxu li l-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma titbidilx 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-medicini) gie osservat tnaqqis ta' 22% fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin (AUC), imma minghajr effett kliniku sinifikanti fuq it-tnehhija tal-glukożju fl-awrina f' 24 siegħa. Ma huwa rakkomandat ebda agġustament. 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 minghajr effett kliniku sinifikanti fuq it-tnehhija tal-glukożju fl-awrina f' 24 siegħa. Ma huwa rakkomandat ebda agġustament fid-doża.

L-effett ta' dapagliflozin fuq prodotti medicinali oħrajn

Fi studji dwar l-interazzjoni li saru fuq individwi b'saħħithom, prinċipalment bl-użu ta' disinn ta' doża wahda, 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 wahda 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 mhijiex meqjusa klinikament rilevanti.

Interazzjonijiet oħrajn

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjoni saru biss fuq adulti.

Metformin

Kombinazzjonijiet mhux irrakkomandati

Minhabba s-sustanza attiva metformin f'dan il-prodott medicinali, hemm riskju akbar ta' aċidożi lattika f'intossifikazzjoni akuta bl-alkohol (speċjalment f'każ ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment tal-fwied) (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum tal-alkohol u ta' prodotti medicinali li fihom l-alkohol.

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

L-ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insufficjenza renali, li tirriżulta f'akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' aċidożi lattika. Għaldaqstant, dan il-prodott medicinali għandu jitwaqqaf qabel u waqt il-hin tat-test, u ma jitkompliex qabel ma jgħaddu 48 siegħa, u dan biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet eżaminata mill-gdid u nstabet li hi normali (ara sezzjoni 4.4).

Tahlita li tirrikjedi prekawzjonijiet għall-użu

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

Id-dijuretiċi, speċjalment id-dijuretiċi loop, jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi lattika minhabba l-potenzjal li għandhom li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi.

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina, bħas-sulphonylureas, jikkawżaw l-ipogliċemija. Għalhekk tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagogu tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija 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-kliewi fil-perjodu ta' zmien li jikkorrispondi mat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala umana (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-użu ta' dan il-prodott mediċinali matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala mhuwiex irrakkomandat. Ammont limitat ta' tagħrif mill-użu ta' metformin f'nisa tqal ma jindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet kongenitali. Studji dwar metformin fl-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara fir-rigward tat-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigh

Mhux magħruf 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-twelid / tfal żgħar .

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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 taht). 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 taht).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati fil-provi kliniċi ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin kkontrollati bi placebo, fil-provi kliniċi ta' dapagliflozin u fil-provi kliniċi ta' metformin, u fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ebda wahda minnhom ma nstabet li kellha x'taqsam mad-doża. 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 genitali 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} Ghatx ^{**}	Ketoacidozi dijabetika ^k	Acidozi lattika Defiċjenza ta' vitamina B12 ^{h,§}
<i>Disturbi fis-</i>		Disturb fit-			

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<i>sistema nervuża</i>		toghma [§] 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' taħt il-ġilda</i>					Urtikarja [§] Eritema [§] Prurite [§]
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		Ugħigh fid-dahar [*]			
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{*,f}	Nokturja ^{**} Indeboliment fil-kliewi ^{**,b}		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali ^{**} Prurite ġenitali ^{**}		
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-ematokrit ^g Tnaqqis fl-eliminazzjoni 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 ġimgha (perjodu qasir) irrispettivament mis-salvataġġ glicemiku, hlied 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 taħt 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 giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza klinikament sinifikanti tal-vitamina B12 (eż. anemija megaloblastika).

ⁱSintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea, ugħigh addominali u nuqqas ta' aptit isehhu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tal-każi jiftejqu spontanament.

^j Il-bidla medja percentwali mil-linja bazi 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 $f \geq 2\%$ tal-individwi u $\geq 1\%$ aktar u għallinqas 3 individwi aktar ikkurati b' 10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Dapagliflozin flimkien ma' metformin

Ipoglicemija

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

F' zieda għal studju ta' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimgha, ġew irrapportati episodji minuri ta' ipoglicemija fi 12.8% tal-individwi li rċewew dapagliflozin 10 mg u metformin u sulphonylurea u fi 3.7% tal-individwi li rċewew 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 bhala zieda ma' metformin jew bhala zieda ma' sitagliptin (b' metformin jew minghajru), il-frekwenza ta' episodji minuri ta' ipoglicemija kienet simili (< 5%) bejn il-gruppi ta' kura, inkluż il-placebo sa 102 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 rċewew 10 mg dapagliflozin flimkien mal-insulina u f' 34.0% u f' 41.6% tal-pazjenti li rċewew placebo flimkien mal-insulina.

Tnaqqis fil-volum

Ġew irrapportati reazzjonijiet relatati ma' tnaqqis fil-volum (inklużi, rapporti ta' idratazzjoni, ipovolemija jew pressjoni baxxa) f' 1.1% u 0.7% tal-pazjenti li rċewew 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament; reazzjonijiet serji seħhew 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 rċewew 10 mg dapagliflozin u placebo, rispettivament. Hafna mill-infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati, u l-pazjenti rrispondew għal kors inizjali ta' kura standard u rament wasslu għall-waqfien mill-kura b' dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u placebo, rispettivament), u individwi b' passat mediku ta' mard kellohom iktar ċans ta' infezzjoni li tirrepeti ruhha.

Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

L-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju ġew irrapportati b' mod aktar frekwenti għal dapagliflozin meta mqabbel ma' placebo (4.7% kontra 3.5%, rispettivament; ara sezzjoni 4.4). Hafna mill-infezzjonijiet kienu hfief għal moderati, u l-pazjenti rrispondew għal kors inizjali ta' kura standard u rament wasslu f' waqfien mill-kura b' dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa, u individwi b' passat mediku preċedenti ta' mard kellhom iktar ċans ta' infezzjoni li tirrepeti 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 hafif (eGFR tal-linja bażi ≥ 60 mL/min/1.73m²) 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/1.73m² (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. Iz-żidiet fil-kreatinina kienu generalment temporanji matul kura kontinwa jew riversibbli wara t-twaqqif tal-kura.

Ormon tal-paratirojde (PTH)

Ġew osservati zidiet żgħir fil-livelli ta' PTH fis-serum, biż-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 hafif 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' karcinogenità jew mutageniċità fid-dejta minn annimali (ara sezzjoni 5.3). Meta ġew ikkunsidrati l-każi ta' tumuri li seħhew 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' tumor assoċjata ma' dapagliflozin. Iz-żieda jew it-tnaqqis fir-riskju ma kinitx statistikament sinifikanti f' xi waħda mis-sistemi tal-organi. Meta jitqiesu n-nuqqas ta' sejbiet ta' tumuri fi studji mhux kliniċi kif ukoll il-perjodu qasir bejn l-ewwel esponiment għall-medicina u d-dijanjożi tat-tumor, 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

Pazjenti akbar fl-età (≥ 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 irrapportata 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 irrapportati reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrapportati 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 nazżjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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 gimaġhtejn 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 aċidozi lattika. L-aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi trattata l-isptar.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu l-glukożju fid-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 f'filtrat jibqa' sejjer. Dapagliflozin itejjeb il-livelli tal-glukożju fil-plasma kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas ir-riassorbiment renali tal-glukożju u jwassal għat-tneħħija

tal-glukożju mal-awrina. Din it-tneħħija tal-glukożju (effett 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-kliewi bis-saħħa ta' dan il-mekkaniżmu jiddependi fuq il-koncentrazzjoni tal-glukożju fid-demm u fuq il-GFR. Dapagliflozin ma jxekklix il-produzzjoni endoġena normali tal-glukożju bhala rispons għall-ipoglicemija. Dapagliflozin jaġixxi indipendentament mit-tnixxija tal-insulina u mill-azzjoni tal-insulina. 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 hafifa u natrijurezi temporanja.

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

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti għal kontra l-iperglicemija, li jbaxxi l-glukożju fil-plażma kemm fuq livell bażali kif ukoll wara l-ikel. Ma jistimulax 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-glukoneogenesi u l-glikoġenolizi;
- billi jżid bi ftit is-sensittività għall-insulina, u b'hekk itejjeb it-teħid u l-użu periferiku tal-glukożju fil-muskoli;
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

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

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

Metformin

Indipendentament mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, 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' trigliceridi.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-ghoti ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin gie studjati f'individwi b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollati 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 glicemiċi 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 glicemiku

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

Tabella 2. 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-ahhar 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' analiżi separata ta' individwi fuq l-insulina flimkien ma' metformin, deher tnaqqis simili fl-HbA1c għal dak li deher fil-popolazzjoni totali tal-istudju f' pazjenti ttrattati b' dapagliflozin mal-insulina flimkien ma' metformin. Fil-ġimgha 24, il-bidla fl-HbA1c mil-linja 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		
Metformin¹	Metformin^{1, b}	Metformin¹ + Sitagliptin²

	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 plaċebo + prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukożju

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

*** Il-bidla percentwali 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 ġimgħa ta' dapagliflozin f' kombinazzjoni mizjuda ma' metformin u sulphonylurea

	Kombinazzjoni mizjuda	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Linja bazi (medja)	8.08	8.24
Bidla mil-Linja Bazi ^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 bazi	31.8*	11.1
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bazi (medja)		
Bidla mil-linja bazi ^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 ġimgħat qabel ir-registrazzjoni.

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

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

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

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

Tabella 5. Ir-rizultati fil-Ġimgha 24 (LOCF^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 hadu 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 prodotti mediċinali orali oħrajn li jbaxxu l-glukożju.

Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

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

Glukożju wara l-ikel

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

Piż tal-ġisem

Dapagliflozin bhala zieda ma' metformin wahdu jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew 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 miżjuda ma' metformin fi studju kkontrollat attivament dwar nuqqas ta' inferjorità, dapagliflozin wassal għal bidla statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fil-ġimgha 52 ($p < 0.0001$, Tabella 2) li kienet sostnuta sal-ġimghat 104 u 208 (-5.06 kg u -4.38 kg rispettivament).

Fi studju ta' 24 ġimgha fuq 182 pazjent dijabetiku bl-użu tal-assorbimetrika tal-X-ray dual energy (DXA) sabiex tiġi eżaminata l-kompożizzjoni tal-ġisem, deher tnaqqis b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' metformin, rispettivament, fil-piż tal-ġisem u fil-massa tax-xaħam tal-ġisem kif imkejla mid-DXA aktar milli telf tat-tessut bla xaħam jew tal-fluwidi. Il-kura b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut xaħmi tal-vixxri meta mqabbel ma' kura bi placebo flimkien ma' metformin f'sottostudju tal-hruġ tal-immagna bir-rezonanza 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-piż sistolika tad-demmm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-piż dijastolika tad-demmm kontra -0.5 mmHg fil-piż sistolika tad-demmm u -0.5 mmHg fil-piż dijastolika 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 piż 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-żewġ studji, dapagliflozin 10 mg flimkien ma' kura antidijabetika normali ta' titjib f'HbA1c u naqqas il-piż sistolika tad-demmm koreġuta 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-piż pressjoni għolja) fil-linja bażi u 67.9% kellhom piż 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 mijokardjaku (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' paragun. Il-proporzjon ta' riskju li jqabbel lil dapagliflozin ma' prodott ta' paragun kien ta' 0.79 (95% Intervall ta' fiduċja [CI]: 0.58, 1.07), li jindika li f'din l-analizi dapagliflozin mhuwiex assoċjat ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2. Il-mewt kardjovaskulari, l-MI u l-puplesija kienu osservati bi proporzjon ta' riskju ta' 0.77 (95% CI: 0.54, 1.10).

Pazjenti b'linja bazi HbA1c \geq 9%

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

Metformin

L-istudju prospettiv fejn l-individwi intgħaż lu(UKPDS) stabilixxa l-benefiċċju fit-tul tal-kontroll intensiv tal-glukożju fid-demem fid-dijabete tat-tip 2. L-analizi tar-riżultati ta' pazjenti b'piż żejned li ġew ittrattati b'metformin wara li d-dieta wehidha ma rnexxiex 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 mijokardjaku: 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-riżultati 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 Taghrif farmakokinetiku

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

Il-farmakokinetika ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum u ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum ġew imqabblin f'individwi b'saħħithom. L-amministrazzjoni ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum tat esponimenti totali simili (AUC_{ss}) fuq perjodu ta' 24 siegħa għal dawk ta' 10 mg dapagliflozin mogħtija darba kuljum. Kif kien mistenni, 5 mg dapagliflozin mogħtija darbtejn kuljum imqabbla ma' 10 mg dapagliflozin darba kuljum irriżultaw f'konċentrazzjonijiet massimi aktar baxxi ta' dapagliflozin fil-plażma (C_{max}) u konċentrazzjonijiet l-izjed baxxi oġhla 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 irriżultat fl-istess livell ta' esponiment kemm għal dapagliflozin kif ukoll għal metformin. L-ikla rriżultat f'ittardjar ta' siegħa sa sagħtejn fil-konċentrazzjonijiet massimi u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' 29% għal dapagliflozin u 17% għal metformin. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġietx studjata.

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

Dapagliflozin

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara l-amministrazzjoni orali. Il-koncentrazzjonijiet massimi ta' dapagliflozin fil-plażma (C_{max}) ġeneralment inkisbu fi żmien sagħtejn wara l-amministrazzjoni fl-istat sajjem. Il-valuri C_{max} u AUC_{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-kliewi jew indeboliment tal-fwied). Il-volum medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' dapagliflozin kien ta' 118 l.

Bijotrasformazzjoni

Dapagliflozin huwa metabolizzat b'mod estensiv, primarjament biex jipproduċu dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolit inattiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew metaboliti oħrajn ma jikkontribwux għall-effetti tat-tnaqqis fil-glukożju. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide hija medjata minn UGT1A9, enzima preżenti fil-fwied u fil-kliewi, u l-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 jġu eliminati primarjament permezz tat-tneħħija fl-awrina b'inqas minn 2% bhala dapagliflozin mhux mibdul. Wara l-amministrazzjoni ta' doża ta' 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin, 96% kien irkuprat, 75% fl-awrina u 21% fl-ippurġar. Fl-ippurġar, madwar 15% tad-doża tneħħiet bhala medicina oriġinali.

Linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Fi stat fiss (20 mg dapagliflozin darba kuljum għal 7 ijiem), pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (kif iddeterminat mill-eliminazzjoni ta' iohexol mill-plażma) kellhom esponimenti sistemiċi 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 ħafna mill-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukożju kuljum tneħħew minn pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever, rispettivament. L-impatt tal-emodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhuwiex magħruf.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif 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.

Pazjenti akbar fl-età (≥ 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-irgiel.

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'hafna 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 iehor 50-60% f'individwi b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita rkuprata fl-ippurġar kienet ta' 20-30%.

Wara l-amministrazzjoni orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhux komplet. Huwa kkunsidrat li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhijiex lineari. Bid-doži u l-iskedi tad-doži tas-soltu ta' metformin, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi ta' metformin fil-plażma (C_{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 iehor fl-istess hin. Iċ-ċelluli ħomor tad-demmm probabbilment jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-V_d medju kien ivarja bejn 63-276 l.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-amministrazzjoni diretta ta' dapagliflozin lil firien żgħar miftumin u l-esponiment indirett lejn l-aħħar tat-tqala (il-perjodi taż-żmien jikkorrispondu mat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala fir-rigward tal-maturazzjoni tal-kliewi 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 żgħar 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' żidiet fil-piż tal-kliewi u ma' tkabbir makroskopiku tal-kliewi f'relazżjoni mad-doża, li ġew osservati fid-dozi kollha. Id-dilatazzjonijiet tal-pelvi u tat-tubuli renali osservati fil-frieh tal-annimali ma regħhux kompletament għal li kienu f'perjodu ta' rkupru ta' madwar xahar.

Fi studju separat dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, il-firien materni ingħataw dozi mis-6 jum tat-tqala sal-21 jum wara l-hlas, u l-frieh ġew esposti indirettament *in utero* u waqt it-treddiġ. (Sar studju satellita biex jeżamina l-esponimenti ta' dapagliflozin fil-halib u fil-frieh.) Ġiet osservata żieda fl-incidenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni tal-pelvi renali fl-ulied adulti tal-ommijiet li ġew ittrattati, imma biss għall-oġhla doża li ġiet ittestjata (l-esponimenti assoċjati materni u tal-frieh għal dapagliflozin kienu 1,415-il darba u 137 darba, rispettivament, iktar mill-valuri umani għad-doża massima 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-oġhla doża li ġiet ittestjata, u kien limitat għal tnaqqis temporanju fil-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel mad-doża. Il-livell bla ebda effett ħażin osservat (NOAEL) għall-effett tossiku fuq l-iżvilupp, jiġifieri l-iktar doża baxxa li ġiet ittestjata, huwa assoċjat ma' multiplu ta' esponiment sistemiku matern li huwa madwar 19-il darba iktar mill-valur uman għad-doża massima 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-organogenesi 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 rakkomandata għall-bnedmin. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-embriju u lanqas kien teratogeniku f'esponimenti sa 1,441 darba iktar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin.

Metformin

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

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

Kisja b'rita:

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

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

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja tal-PVC/PCTFE/Alu.

Daqsijiet tal-pakkett:

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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)

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pozoloġija

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 digà 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 digà 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. Dan il-prodott mediċinali ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali moderat sa sever (pazjenti bit-tneħhija tal-kreatinina [CrCl] < 60 ml/min jew b'rata stmata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli [eGFR] ta' < 60 ml/min/1.73 m², ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

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).

Pazjenti akbar fl-età (≥ 65 sena)

Billi metformin jiġi parzjalment eliminat mill-kliewi, u billi pazjenti akbar fl-età għandhom iktar ċans li jsofru minn indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela iktar ma tiżdied l-età. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi 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-adolessenti minn età ta' 0 sa < 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Xigduo huwa kontraindikant f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- ketoacidozi tad-dijabete, stat dijabetiku ta' qabel il-koma;

- indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (tneħhija tal-kreatinina ta' < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 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-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Acidozi lattika

L-acidozi lattika hija kumplikazzjoni metabolika rari hafna, imma serja (b'mortalità għolja fin-nuqqas ta' kura immedjata) li tista' tiġri minhabba akkumulazzjoni ta' metformin, li huwa komponent ta' dan il-prodott mediċinali. Każijiet rapportati ta' acidozi lattika f'pazjenti fuq metformin għaw primarjament f'pazjenti dijabetiċi f'insuffiċjenza renali sinifikanti. L-inċidenza tal-acidozi lattika tista' u għandha titnaqqas billi jiġu eżaminati fatturi oħra ta' riskju relatati bħalma huma dijabete mhix ikkontrollata tajjeb, ketozi, sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika u kwalunkwe kundizzjonijiet assoċjati mal-ipoksja.

Dijanjozi

Ir-riskju ta' acidozi lattika għandu jiġi kkunsidrat f'każ ta' sinjali mhux speċifiċi bħalma huma bugħawwiġijiet muskolari b'mard diġestiv, uġiġħ addominali u astenija severa.

L-acidozi lattika hija kkaratterizzata minn qtuġħ ta' nifs acidotiku, uġiġħ addominali u ipotermija segwiti minn koma. Sejbiet dijanjoziċi tal-laboratorju huma pH tad-demem imnaqqas, livelli tal-lactate fil-plażma oghla minn 5 mmol/l, u żieda fl-anion gap u fil-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk ikun hemm suspett ta' acidozi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jittiehed l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9).

Użu f'pazjenti b'indeboliment 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 (ara sezzjoni 4.2). Barra minn hekk, metformin jiġi eliminat mill-kliewi, u l-insuffiċjenza renali moderata sa severa żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4). Għaldaqstant, dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali moderat sa sever (pazjenti b'CrCl < 60 ml/min jew b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR] ta' < 60 ml/min/1.73 m²; ara sezzjoni 4.3).

Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi hija rrakkomandata kif ġej:

- Qabel ma tinbeda l-kura u mill-inqas darba kull sena wara dan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2)
- Qabel ma jibdew jintużaw prodotti mediċinali fl-istess hin li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u mbagħad perjodikament wara dan
- Għal funzjoni renali li toqrob lejn indeboliment renali moderat, mill-inqas darbtejn sa 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni renali taqa' taht CrCl < 60 ml/min jew eGFR ta' < 60 ml/min/1.73 m², il-kura għandha titwaqqaf.

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 mxekkla, pereżempju meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni jew dijuretika jew meta tinbeda kura b'mediċina mhux steroidali kontra l-infjammazzjoni (NSAID).

Użu f'pazjenti f'riskju minhabba nuqqas fil-volum, pressjoni baxxa tad-demem u/jew żbilanċi fl-elettroliti
Minhabba l-mekkaniżmu 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 dijuretici 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 jitfaċċaw 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 jiżviluppaw 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-hajja, 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 ssehh 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-uġiġh addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu nifs, konfużjoni, ghejja mhux tas-soltu jew irqad. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoaċidożi minnufih jekk dawn is-sintomi jsehhu, irrispettivament mil-livell tal-glucose fid-demem.

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

Il-kura għandha tiġi interrotta f'pazjenti li jiddahhlu l-isptar għal proċeduri maġġuri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Fiz-żewġ każijiet, kura b'dapagliflozin tista' terġa' tinbeda meta l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata. Qabel il-bidu ta' dapagliflozin, fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippreddisponuhom għal ketoacidożi għandhom jitqiesu. Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' DKA jinkludu pazjenti b'riżerva 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-dożi tal-insulina u pazjenti b'rekwiziti miżjuda tal-insulina minħabba 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 ġimġha (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' tiġi 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.

Pazjenti akbar fl-età (≥ 65 sena)

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

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

Pazjenti akbar fl-età jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' tnaqqis fil-volum u għandhom iżjed ċans li jiġu kkurati b'dijuretiki. 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-bużżeġa tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawżjoni, mhuwiex irrakkomandat li dan il-prodott mediċinali jintuża f' pazjenti li qeghdin jiġu kkurati fl-istess waqt bi pioglitazone. It-tagħrif epidemjoloġiku disponibbli għal pioglitazone jissuġġerixxi zieda ċekjkna fir-riskju ta' kanċer fil-bużżeġa tal-awrina f' pazjenti dijabetiċi kkurati bi pioglitazone.

Żieda fl-ematokrit

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

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 jieħdu dan il-prodott mediċinali jittestjaw pożittiv għall-glukożju fl-awrina tagħhom.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insuffiċjenza renali. Dan jista' jikkawża akkumulazzjoni ta' metformin li tista' żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika. Għaldaqstant, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf qabel jew waqt il-hin tat-test, u ma jitkompliex qabel ma jgħaddu 48 siegħa, u dan biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun ġiet eżaminata mill-ġdid u nstabet li hi normali (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Billi dan il-prodott mediċinali fih metformin, il-kura trid titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija mhux obbligatorja b' anestezija ġenerali, spinali jew epidurali. Il-kura tista' terġa' tinbeda mhux qabel ma jgħaddu 48 siegħa wara kirurgija jew il-bidu mill-ġdid tan-nutrizzjoni orali u dan biss jekk tkun ġiet stabbilita funzjoni renali normali.

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 jbidilx 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-demem baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Insulina u segretagogi tal-insulina

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la impedixxa cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2B6 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, jissuġġerixxu li l-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma titbiddilx b'pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, jew simvastatin.

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

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

Interazzjonijiet oħrajn

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjoni saru biss fuq adulti.

Metformin

Kombinazzjonijiet mhux irrakkomandati

Minhabba s-sustanza attiva metformin f'dan il-prodott mediċinali, hemm riskju akbar ta' aċidozi lattika f'intossifikazzjoni akuta bl-alkoħol (speċjalment f'każ ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment tal-fwied) (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum tal-alkoħol u ta' prodotti mediċinali li fihom l-alkoħol.

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

L-ġhoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insuffiċjenza renali, li tirriżulta f'akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' aċidozi lattika. Għaldaqstant, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf qabel u waqt il-hin tat-test, u ma jitkompliex qabel ma jgħaddu 48 siegħa, u dan biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet eżaminata mill-ġdid u nstabet li hi normali (ara sezzjoni 4.4).

Taħlita li tirrikjedi prekawzjonijiet għall-użu

Il-glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali), l-agonisti beta-2, u d-dijuretiċi għandhom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jiġi infurmat u għandu jsir monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukożju fid-dem, 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.

Id-dijuretiċi, speċjalment id-dijuretiċi loop, jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidozi lattika minhabba l-potenzjal li għandhom li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi.

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

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

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

Treddigh

Mhux maghruf jekk dan il-prodott mediċinali jew dapagliflozin (u/jew il-metaboliti tiegħu) jiġux eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-tagħrif farmakodinamiku/tossikoloġiku disponibbli fl-annimali wera t-nehhija ta' dapagliflozin/metaboliti mal-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh li treddgħu (ara sezzjoni 5.3). Metformin jiġi eliminat f'ammonti żgħar fil-halib 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 jbaxxu 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 taht). 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 *Ipoġlicemija* hawn taht).

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>		Ugħigh fid-dahar [*]			
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{*,f}	Nokturja ^{**} Indeboliment fil-kliewi ^{**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 ⁱ	Żieda tal-kreatinina fid-dem ^{**} , ^b Żieda tal-urea fid-dem ^{**} Tnaqqis fil-piż ^{**}		

^gIt-tabella turi reazzjonijiet avversi identifikati minn dejta sa 24 ġimgħa (perjodu qasir) irrappurtati mis-salvataġġ glicemiku, hliedaw 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, aġġess 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 geniturinarju, 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 irrappurtati 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 jitfeju spontanjament.

^jIl-bidla medja perċentwali mil-linja bażi għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' placebo, rispettivament, kienet: kolesteroli totali 2.5% kontra 0.0%; kolesteroli HDL 6.0% kontra 2.7%; kolesteroli LDL 2.9% kontra -1.0%; trigliceridi -2.7% kontra -0.7%.

^kara sezzjoni 4.4

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

^{**}Irrappurtati 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' zieda ma' metformin, ġew irrappurtati 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'zieda għal studju ta' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimgħa, ġew irrappurtati episodji minuri ta' ipoglicemija fi 12.8% tal-individwi li rċewew dapagliflozin 10 mg u metformin u sulphonylurea u fi 3.7% tal-individwi li rċewew placebo u metformin u sulphonylurea. Ma ġie rrapportat ebda avveniment magħżura ta' ipoglicemija.

Dapagliflozin

Ipglicemija

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

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

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

Tnaqqis fil-volum

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

Vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Ġew irrapportati vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati f' 5.5% u f' 0.6% tal-pazjenti li rċewew 10 mg dapagliflozin u plaċebo, rispettivament. Hafna mill-infezzjonijiet kienu ħfief 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 plaċebo, rispettivament), u individwi b' passat mediku ta' mard kellhom iktar ċans ta' infezzjoni li tirrepeti ruhha.

Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

L-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju ġew irrapportati b' mod aktar frekwenti għal dapagliflozin meta mqabbel ma' plaċebo (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 rarament wasslu f' waqfien mill-kura b' dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa, u individwi b' passat mediku preċedenti ta' mard kellhom iktar ċans ta' infezzjoni li tirrepeti ruhha.

Žieda fil-kreatinina

Reazzjonijiet avversi għall-medicina relatati ma' zieda fil-kreatinina ġew raggruppati (eż. tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi, indeboliment renali, zieda tal-kreatinina fid-demmi u rata mnaqsa ta' filtrazzjoni glomerulari). Dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat fi 3.2% u f' 1.8% tal-pazjenti li rċewew dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament. F' pazjenti b' funzjoni renali normali jew b' indeboliment renali ħafif (eGFR tal-linja bażi ≥ 60 mL/min/1.73m²) dan ir-raggruppament ta' reazzjonijiet ġie rrapportat f' 1.3% u 0.8% tal-pazjenti li rċewew dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet kienu aktar komuni f' pazjenti b' eGFR tal-linja bażi ≥ 30 u < 60 mL/min/1.73m² (18.5% dapagliflozin 10 mg vs 9.3% plaċebo).

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 zidiet żgħar fil-livelli ta' PTH fis-serum, biż-żidiet ikunu ikbar f'individwi b'koncentrazzjonijiet ta' PTH oghla fil-linja bazi . Il-kejl tad-densità minerali tal-ghadam f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali jew b'mard ħafif ma wera ebda telf tal-ghadam wara perjodu ta' kura ta' sentejn.

Mard malinn

Waqf provi kliniċi, il-proporzjon totali ta' pazjenti b'tumuri malinni jew mhux speċifikati kien simili bejn dawk ikkurati b'dapagliflozin (1.50%) u dawk ikkurati bi placebo/prodott ta' paragon (1.50%), u ma kienx hemm sinjal ta' karċinoġenità jew mutaġenicità fid-dejta minn annimali (ara sezzjoni 5.3). Meta ġew ikkunsidrati l-każi ta' tumuri li 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' tumor 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-tumor, 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

Pazjenti akbar fl-età (≥ 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 reversibbli. F'pazjenti ta' ≥ 65 sena, ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fil-volum, irrappurtati l-aktar b'ħala pressjoni tad-demmi baxxa, f'1.7% u f'0.8% tal-individwi ttrattati b'dapagliflozin u ta' dawk ittrattati bi placebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin ma weriex tossicità f'individwi b'sahhithom 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 effetti klinikament sinifikanti fuq l-intervall QTc. L-inċidenza tal-ipoglicemija kienet simili għal ta' placebo. Fi studji kliniċi li fihom inġat doża kuljum sa 100 mg (10 darbiet iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin) għal ġimagħtejn lil individwi b'sahhithom 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 aċidożi lattika. L-aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata 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-iperlicemija b'mekkanizmi ta' azzjoni differenti u kumplementari biex itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazienti 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 skeletal, 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-iperlicemija fid-dijabete tat-tip 2, ir-riassorbiment tal-glukożju f'filtrat jibqa' sejjer. Dapagliflozin itejjeb il-livelli tal-glukożju fil-plasma kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas ir-riassorbiment renali tal-glukożju u jwassal għat-tneħħija tal-glukożju mal-awrina. Din it-tneħħija tal-glukożju (effett 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-kliewi bis-saħħa ta' dan il-mekkanizmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni tal-glukożju fid-dem u fuq il-GFR. Dapagliflozin ma jxekklix il-produzzjoni endoġena normali tal-glukożju bħala rispons għall-ipoglicemija. Dapagliflozin jaġixxi indipendentament mit-tnixxija tal-insulina u mill-azzjoni tal-insulina. 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 minnhabba dapagliflozin huwa assoċjat ukoll ma' dijurezi hafifa u natrijurezi temporanja.

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

Metformin

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

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tliet mekkaniżmi:

- bit-tnaqqis tal-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jimpedixxi l-glukoneoġenesi u l-glikoġenolizi;
- billi jzid 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

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

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

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

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

Metformin

Indipendentament mill-azzjoni tiegħu fuq il-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' trigliceridi.

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 gie studjat f'individwi b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat fuq metformin waħdu jew f'tahlita ma' impeditur DPP-4 (sitagliptin), sulphonylurea jew mal-insulina. Il-kura b'dapagliflozin flimkien ma' metformin fid-dozi kollha pproduċiet titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti f'HbA1c u fil-glukożju fil-plażma waqt is-sawm meta mqabbla ma' placebo f'kombinazzjoni ma' metformin. Dawn l-effetti 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 darbejn kuljum b'dapagliflozin bhala zieda ma' metformin intweriet li hija effettiva u sigura f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimgha kkontrollati bi placebo f'pazjenti b'dijabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Kontroll 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-rizultati 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-ahhar 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' analiżi separata ta' individwi fuq l-insulina flimkien ma' metformin, deher tnaqqis simili fl-HbA1c għal dak li deher fil-popolazzjoni totali tal-istudju f' pazjenti ttrattati b' dapagliflozin mal-insulina flimkien ma' metformin. Fil-ġimgha 24, il-bidla fl-HbA1c mil-linja 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		
Metformin¹	Metformin^{1, b}	Metformin¹ + Sitagliptin²

	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 plaċebo + prodott mediċinali orali li jbaxxi l-glukożju

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

*** Il-bidla percentwali 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 ġimgħa ta' dapagliflozin f' kombinazzjoni mizjuda ma' metformin u sulphonylurea

	Kombinazzjoni mizjuda	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Linja bazi (medja)	8.08	8.24
Bidla mil-Linja Bazi ^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 bazi	31.8*	11.1
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bazi (medja)		
Bidla mil-linja bazi ^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 ġimgħat qabel ir-registrazzjoni.

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

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

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

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

Tabella 5. Ir-rizultati fil-Ġimgha 24 (LOCF^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 hadu 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 bhala zieda jew ma' metformin waħdu (10 mg dapagliflozin QD jew 5 mg dapagliflozin BID) jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina 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]) imqabbell ma' placebo (-0.58 sa 0.18 mmol/l [-10.4 sa 3.3 mg/dl]) fil-ġimgha 16 (5 mg BID) jew fil-ġimgha 24. Dan l-effett ġie osservat fl-ewwel ġimgha tal-kura u baqa' jinżamm fi studji estenzi sal-ġimgha 104.

Glukożju wara l-ikel

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

Piż tal-ġisem

Dapagliflozin bhala zieda ma' metformin wahdu jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin, sulphonylurea jew mal-insulina (bi prodotti mediċinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew 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 miżjuda ma' metformin fi studju kkontrollat attivament dwar nuqqas ta' inferjorità, dapagliflozin wassal għal bidla statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' glipizide ta' -4.65 kg fil-ġimgha 52 ($p < 0.0001$, Tabella 2) li kienet sostnuta sal-ġimghat 104 u 208 (-5.06 kg u -4.38 kg rispettivament).

Fi studju ta' 24 ġimgha fuq 182 pazjent dijabetiku bl-użu tal-assorbimetrika tal-X-ray dual energy (DXA) sabiex tiġi eżaminata l-kompożizzjoni tal-ġisem, deher tnaqqis b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' metformin, rispettivament, fil-piż tal-ġisem u fil-massa tax-xaħam tal-ġisem kif imkejla mid-DXA aktar milli telf tat-tessut bla xaħam jew tal-fluwidi. Il-kura b'10 mg dapagliflozin flimkien ma' metformin uriet tnaqqis numeriku fit-tessut xaħmi tal-vixxri meta mqabbel ma' kura bi placebo flimkien ma' metformin f'sottostudju tal-hruġ tal-immagna bir-rezonanza 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-piż sistolika tad-demmm mil-linja bażi u ta' -1.8 mmHg fil-piż dijastolika tad-demmm kontra -0.5 mmHg fil-piż sistolika tad-demmm u -0.5 mmHg fil-piż dijastolika 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 piż pressjoni għolja mhux ikkontrollata b'mod adegwat (minkejja kura stabbli pre-eżistenti fi studju iehor) ġew ikkurati b'dapagliflozin 10 mg jew bi placebo. F'ġimgha 12 għaż-żewġ studji, dapagliflozin 10 mg flimkien ma' kura antidijabetika normali ta' titjib f'HbA1c u naqqas il-piż sistolika tad-demmm koreġuta 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-piż pressjoni għolja) fil-linja bażi u 67.9% kellhom piż 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 mijokardjaku (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' paragun. Il-proporzjon ta' riskju li jqabbel lil dapagliflozin ma' prodott ta' paragun kien ta' 0.79 (95% Intervall ta' fiduċja [CI]: 0.58, 1.07), li jindika li f'din l-analizi dapagliflozin mhuwiex assoċjat ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2. Il-mewt kardjovaskulari, l-MI u l-puplesija kienu osservati bi proporzjon ta' riskju ta' 0.77 (95% CI: 0.54, 1.10).

Pazjenti b'linja bazi HbA1c \geq 9%

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

Metformin

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'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 Taghrif farmakokinetiku

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

Il-farmakokinetika ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum u ta' 10 mg dapagliflozin darba kuljum ġew imqabblin f'individwi b'saħħithom. L-amministrazzjoni ta' 5 mg dapagliflozin darbtejn kuljum tat esponimenti totali simili (AUC_{ss}) fuq perjodu ta' 24 siegħa għal dawk ta' 10 mg dapagliflozin mogħtija darba kuljum. Kif kien mistenni, 5 mg dapagliflozin mogħtija darbtejn kuljum imqabbla ma' 10 mg dapagliflozin darba kuljum irriżultaw f'konċentrazzjonijiet massimi aktar baxxi ta' dapagliflozin fil-plażma (C_{max}) u konċentrazzjonijiet l-izjed baxxi oġhla 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 irriżultat fl-istess livell ta' esponiment kemm għal dapagliflozin kif ukoll għal metformin. L-ikla rriżultat f'ittardjar ta' siegħa sa sagħtejn fil-konċentrazzjonijiet massimi u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' 29% għal dapagliflozin u 17% għal metformin. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġietx studjata.

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

Dapagliflozin

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara l-amministrazzjoni orali. Il-koncentrazzjonijiet massimi ta' dapagliflozin fil-plażma (C_{max}) ġeneralment inkisbu fi żmien sagħtejn wara l-amministrazzjoni fl-istat sajjem. Il-valuri C_{max} u AUC_{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-kliewi jew indeboliment tal-fwied). Il-volum medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' dapagliflozin kien ta' 118 l.

Bijotrasformazzjoni

Dapagliflozin huwa metabolizzat b'mod estensiv, primarjament biex jipproduċu dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolit inattiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew metaboliti oħrajn ma jikkontribwux għall-effetti tat-tnaqqis fil-glukożju. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide hija medjata minn UGT1A9, enzima preżenti fil-fwied u fil-kliewi, u l-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 jġu eliminati primarjament permezz tat-tneħħija fl-awrina b'inqas minn 2% bhala dapagliflozin mhux mibdul. Wara l-amministrazzjoni ta' doża ta' 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin, 96% kien irkuprat, 75% fl-awrina u 21% fl-ippurġar. Fl-ippurġar, madwar 15% tad-doża tneħħiet bhala 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 maž-żmien wara doži ripetuti ta' kuljum sa 24 ġimgha.

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 ħafif, moderat jew sever (kif iddeterminat mill-eliminazzjoni ta' iohexol mill-plażma) kellhom esponimenti sistemiċi 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 ħafna mill-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukożju kuljum tneħħew minn pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever, rispettivament. L-impatt tal-emodjalizi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhuwiex magħruf.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif 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.

Pazjenti akbar fl-età (≥ 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-irgiel.

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-ippurġar kienet ta' 20-30%.

Wara l-amministrazzjoni orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhux komplet. Huwa kkunsidrat li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhijiex lineari. Bid-doži u l-iskedi tad-doži tas-soltu ta' metformin, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi ta' metformin fil-plażma (C_{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 kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-V_d medju kien ivarja bejn 63-276 l.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni renali ta' metformin hija ta' > 400 ml/min, li turi li metformin jiġi eliminat b'filtrazzjoni glomerulari u bi tniġġija 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-karċinogeniċità.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-amministrazzjoni diretta ta' dapagliflozin lil firien zġħar 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-kliewi 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 zġħar 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-kliewi u ma' tkabbir makroskopiku tal-kliewi f'relazżjoni mad-doża, li ġew osservati fid-dozi kollha. Id-dilatazzjonijiet tal-pelvi u tat-tubuli renali osservati fil-frieh tal-annimali ma regħhux kompletament għal li kienu f'perjodu ta' rkupru ta' madwar xahar.

Fi studju separat dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, il-firien materni ingħataw dozi mis-6 jum tat-tqala sal-21 jum wara l-hlas, u l-frieh ġew esposti indirettament *in utero* u waqt it-treddiġ. (Sar studju satellita biex jeżamina l-esponimenti ta' dapagliflozin fil-halib u fil-frieh.) Ġiet osservata zieda fl-incidenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni tal-pelvi renali fl-ulied adulti tal-ommijiet li ġew ittrattati, imma biss għall-oġhla doża li ġiet ittestjata (l-esponimenti assoċjati materni u tal-frieh għal dapagliflozin kienu 1,415-il darba u 137 darba, rispettivament, iktar mill-valuri umani għad-doża massima 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-oġhla doża li ġiet ittestjata, u kien limitat għal tnaqqis temporanju fil-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel mad-doża. Il-livell bla ebda effett ħazin osservat (NOAEL) għall-effett tossiku fuq l-iżvilupp, jiġifieri l-iktar doża baxxa li ġiet ittestjata, huwa assoċjat ma' multiplu ta' esponiment sistemiku matern li huwa madwar 19-il darba iktar mill-valur uman għad-doża massima 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-organogenesi 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 rakkomandata għall-bnedmin. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-embriju u lanqas kien teratogeniku f'esponimenti sa 1,441 darba iktar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin.

Metformin

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

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

Kisja b'rita:

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

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

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja tal-PVC/PCTFE/Alu.

Daqsijiet tal-pakkett:

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/13/900/012 Xigduo 5mg/1000mg 196 (2x98) 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-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI 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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u 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 u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA – BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

EU/1/13/900/006

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

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-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

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-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xigduo 5 mg/1,000 mg

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-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xigduo 5 mg/1,000 mg

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
60x1 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 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

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

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. Sib. Hadd.
{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: 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-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu 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 jissejġu dapagliflozin u metformin. It-tnejn jappartjenu għal grupp ta' mediċini msejġa antidijabetiċi orali.

Din il-mediċina tintuża għal tip ta' dijabete msejġa "dijabete tat-tip 2" f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena u akbar) u ġeneralment isseħħ 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 jaħdem billi jneħħi z-zokkor żejjed minn ġo ġismek mal-awrina u jnaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek. Metformin jaħdem 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 tintuza jekk id-dijabete tieghek ma tistax tkun ikkontrollata b' medicini oħrajn użati għall-kura tad-dijabete, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju.
- It-tabib tieghek jista' jgħidlek biex tiehu din il-medicina wehidha jew flimkien ma' medicini oħrajn għall-kura tad-dijabete. Din tista' tkun medicina oħra li tittiehed mill-halq u/jew insulina mogħtija b'injezzjoni.
- Jekk diġà qed tiehu kemm dapagliflozin kif ukoll metformin bħala pilloli singoli, it-tabib tieghek 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 tieghek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xigduo

Tihux Xigduo

- jekk inti allergiku għal dapagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qatt kellek koma diabetika.
- jekk tbatu minn kundizzjoni li tissejjah 'ketoacidozi diabetika', problema li jista' jkollok minhabba d-dijabete. Is-sinjali tagħha jinkludu telf ta' piż f'qasir żmien, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġigh fl-istonku, nifs mghaġġel u fil-fond, nġhas, riha helwa ta' nifsejk, toġhma helwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew tal-għaraq tieghek.
- jekk għandek xi problemi bil-kliewi.
- jekk għandek infezzjoni severa.
- jekk tlift hafna ilma minn gismek (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 insuffiċjenza tal-qalb jew problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demem tieghek 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

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek 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 gismek ma jipproduċi l-ebda insulina.
- jekk tesperjenza telf fil-piż f'qasir żmien, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġigh 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 tieghek, kellem tabib jew mur sal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' "ketoacidozi diabetika" - problema li jista' jkollok minhabba d-dijabete minhabba livelli oġhla ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demem tieghek, li jirriżultaw fit-testijiet. Ir-riskju ta' żvilupp ta' ketoacidozi diabetika jista' jżidied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew b'żonn ikbar tal-insulina minhabba operazzjoni magħgħuri jew mard serju.
- jekk thoss "acidozi lattika": metformin, wiehed mis-sustanzi attivi f'din il-medicina, jista' jikkawza effett sekondarju rari iżda serju msejjah acidozi lattika (akkumulazzjoni ta' acido lattiku fid-demem) li jista' jwassal għall-mewt. Is-sinjali jinkludu li thossok jew tkun marid/a hafna, rimettar, uġigh fl-istonku, bughawwiġ, gheja severa, jew diffikultà biex tiehu n-nifs. L-acidozi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi kkurata fi isptar. Jekk jiġrilek hekk, jista' jkollok b'żonn kura immedjata l-

isptar, billi l-aċidozi lattika tista' twassal għal koma. Waqqaf din il-medicina immedjament u kkuntattja tabib jew lill-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 4). Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

- jekk għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- jekk għandek livelli għoljin ta' glukożju fid-demem li jistgħu jagħmluk deidratat (titlef hafna mil-likwidi f'gismek). Is-sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma elenkati fil-bidu tas-sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda tiegħu din il-medicina jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi.
- jekk qed tiegħu medicini biex tbaxxi l-pressjoni tad-demem (anti-ipertensivi) u għandek passat ta' pressjoni baxxa tad-demem (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 għandek id-dardir jew jaqbdet id-dardir (ma tiflaħx), tirremetti jew jitlagħlek id-deni jew jekk ma tkunx tista' tiekol jew tixrob. Dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jikkawżaw id-deidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiegħu din il-medicina sakemm tirkupra biex tevita d-deidratazzjoni.
- 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 jibdillek il-kura għal xi żmien jekk tiżviluppa infezzjoni serja.
- jekk għandek 75 sena jew aktar, m'għandekx tibda tiegħu din il-medicina. Dan minhabba li tista' tkun aktar suxxettibbli għal xi effetti sekondarji.
- jekk qed tiegħu xi medicina oħra għad-dijabete li fiha "pioglitazone", m'għandekx tibda tiegħu din il-medicina.
- jekk għandek zieda fl-ammont ta' ċelloli homor tad-demem, li tirriżulta mit-testijiet.
- jekk ser issirlek xi operazzjoni b'anestesija. Għandek twaqqaf Xigduo mill-inqas 48 siegħa qabel l-intervent ippjanat bil-loppju ġenerali u m'għandekx terġa' tibdih qabel mill-inqas 48 siegħa wara; segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek qabel twaqqaf u terġa' tibda l-medicina tiegħek.
- jekk ikollok bżonn tiegħu injezzjoni ta' medicina magħrufa bħala sustanza ta' kuntrast li fiha l-jodju, pereżempju qabel X-ray jew skann. Ikollok tgħid lit-tabib tiegħek u tieqaf tiegħu din il-medicina għal ċertu perjodu ta' żmien u għal jumejn jew aktar wara, skont kif qegħdin jaħdmu l-kliewi tiegħek. Kun ċert li titlob il-parir tat-tabib tiegħek dwar meta tkun tista' terġa' tibda l-kura 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 tiegħu din il-medicina.

Funzjoni tal-kliewi

Il-kliewi tiegħek għandhom jiġu eżaminati qabel tibda tiegħu din il-medicina u mill-inqas darba kull sena sakemm iddum tehodha.

Glukożju fl-awrina

Minhabba l-mod li bih taħdem din il-medicina, l-awrina tiegħek timmarka pożittiva għaz-zokkor sakemm iddum tiegħu 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

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

B'mod speċjali għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tieħu xi mediċina li tintuża biex tneħhi l-ilma mill-ġisem (dijuretiku). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex twaqqaf din il-mediċina. 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 jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demmm bħall-insulina jew mediċina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibaxxi d-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, biex inti ma jkollokx livelli ta' zokkor fid-demmm li jkunu baxxi żżejjed (ipoglicemija).
- jekk qed tieħu cimetidine, mediċina li tintuża għall-kura ta' problemi tal-istonku.
- jekk qed tuża bronkodilaturi (agonisti beta-2) li jintużaw għall-kura tal-ażżma.
- jekk qed tuża kortikosteroidi, li jintużaw għall-kura tal-infjammazzjoni f'mard bħall-ażżma u l-artrite.

Xigduo u alkohol

Evita l-alkoħol, inkluzi mediċini li fihom l-alkoħol, waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina peress li l-alkoħol jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (jekk jogħġbok ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Tqala u treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tieħu Xigduo

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

Kemm għandek tieħu

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

Kif tiehu din il-mediċina

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

It-tabib tiegħek jista' jiktiblek din il-mediċina ma' mediċina(i) oħra li tbaxxi(jbaxxu) l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek. Dawn jistgħu jkunu mediċini li jittieħdu mill-ħalq jew insulina mogħtija b'injezzjoni. Ftakar biex tiehu dawn il-mediċini l-oħrajn kif ikun qallek it-tabib. B'hekk ikollok l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

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

Jekk tiehu Xigduo aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli ta' Xigduo minn kemm suppost, tista' taqbdok aċidożi lattika. Is-sintomi tal-aċidożi lattika jinkludu li thossok jew tkun ma tiflahx hafna, rimettar, uġiħ fl-istonku, bughawwiġ, gheja severa jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Jekk jiġrilek hekk, jista' jkollok bżonn kura immedjata l-isptar, billi l-aċidożi lattika tista' twassal għal koma. Ieqaf tiehu din il-mediċina immedjatament u kkuntattja tabib jew lill-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 4). Ħu l-kaxxa tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Xigduo

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

Jekk tieqaf tiehu Xigduo

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- **Aċidożi lattika.** Metformin, wiehed mis-sustanzi attivi f'din il-mediċina, jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna) iżda serju msejjah 'aċidożi lattika'. Din hija akumulazzjoni ta' aċidu lattiku fid-demm li tista' tikkawża l-mewt. L-aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi kkurata fi sptar. Dan jaffettwa b'mod partikolari pazjenti li l-kliewi tagħhom ma jkunux qegħdin jaħdmu tajjeb.

Is-sinjali ta' 'acidozi lattika' huma:

- thossok jew tkun ma tiflahx hafna
- rimettar, uġigh fl-istonku
- bugħawwiġ
- għeja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs.

Jekk jiġrilek hekk, jista' jkollok bżonn kura immedjata l-isptar, billi l-acidozi lattika tista' twassal għal koma. Ieqaf tiehu din il-medicina immedjatament u kkuntattja tabib jew lill-egreb sptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

Waqqaf Xigduo u ara tabib malajr kemm jista' jkun jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji jew potenzjalment serji li ġejjin:

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

Dawn huma s-sinjali ta' deidratazzjoni:

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

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

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

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

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

Kellem tabib jew mur sal-egreb sptar minnufih jekk għandek xi whud minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

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

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

- livelli oġhla ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf fil-piż f' qasir żmien
- thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
- uġigh fl-istonku
- għatx eċċessiv
- nifs mghaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- nġhas mhux tas-soltu jew għejja
- riħa ħelwa ta' mnifsejk, toġhma ħelwa jew metallika f' ħalqek, jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek.

Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell tal-glucose fid-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek 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 (ipoglicemija)**, li huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) - meta tkun qed tiehu din il-medicina ma' sulphonylurea jew medicini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm tieghek, bhall-insulina

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

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

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

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:

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

- nawsja, rimettar
- dijarea jew uġiġh 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)
- uġiġh 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 waħda 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-Tqegħid 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-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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