

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

4. TAGHHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Požologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

Adulti b'funzjoni renali normali (GFR \geq 90 mL/min)

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

Għal pazjenti mhux ikkontrollati bizzżejjed fuq il-monoterapija ta' metformin jew metformin

f'kombinazzjoni ma' prodotti medċinali oħra ghall-kura tad-dijabete

Pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed fuq metformin waħdu jew f'kombinazzjoni ma' prodotti medċinali oħra ghall-kura tad-dijabete għandhom jirċievu doža totali ta' kuljum ta' Ebymect ekwivalenti għal 10 mg dapagliflozin, flimkien mad-doža totali ta' kuljum ta' metformin, jew l-eqreb doža terapewtikament xierqa li digħà tkun qiegħda tittieħed. Meta Ebymect jintuża f'kombinazzjoni mal-insulina jew ma' sekretagħa tal-insulina bhal sulphonylurea, tista' tiġi kkunsidrata doža iktar baxxa ta' insulinina jew ta' sulphonylurea biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija (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 (doža totali ta' kuljum ta' 10 mg) u metformin ġħal Ebymect għandhom jirċievu l-istess doža ta' kuljum ta' dapagliflozin u metformin li digħà tkun qiegħda tittieħed jew l-eqreb doža terapewtikament xierqa ta' metformin.

Doža maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

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

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

Tabella 1. Doža f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

	Id-doža tal-bidu hija kwaži nofs id-doža massima.	L-effikaċja ta' dapagliflozin li tbaxxi l-glukożju hija mnaqqsa.
<30	Metformin huwa kontraindikat.	<p>Id-doža massima ta' kuljum hija 10 mg.</p> <p>Minħabba esperjenza limitata, mhuwiex irrakkomandat li jinbeda t-trattament b'dapagliflozin f'pazjenti b'GFR < 25 mL/min.</p> <p>L-effikaċja ta' dapagliflozin li tbaxxi l-glukożju hija x'aktarx assentī.</p>

Indeboliment tal-fwied

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

Anzjani (≥ 65 sena)

Billi metformin jiġi parzialment eliminat mill-kliewi, u billi pazjenti akbar fl-etià għandhom iktar čans li jsofru minn indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, dan il-prodott mediciċinali għandu jintuża b'kawtela iktar ma tiżdied l-etià. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa neċċessarju sabiex jgħin fil-prevenzjoni ta' aċidoži lattika assoċjata ma' metformin, b'mod partikolari f'pazjenti akbar fl-etià (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ebymect 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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ebymect huwa kontraindikat f'pazjenti b':

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċidoži lattika

Aċidoži lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardiorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidoži lattika.

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

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

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidoži lattika. Aċidoži lattika hija kkaratterizzata minn qtugħi ta' nifs aċidotiku, uġiġi addominali, bugħawwieg fil-muskoli, astenija u ipoterija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostici tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demm (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plaźma (>5 mmol/L) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Funzjoni renali

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

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

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

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

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

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

F'każ ta' kundizzjonijiet li jitfaċċaw minn żmien għal żmien li jistgħu jwasslu għal nuqqas fil-volum (eż. mard gastrointestinali), huwa rakkommandat 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 mediciinali titwaqqaf temporanjament fil-każ ta' pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis fil-volum sakemm it-tnaqqis jiġi korrett (ara sezzjoni 4.8).

Ketoacidozi dijabetika

Kažijiet rari ta' ketoacidozi dijabetika (DKA), inkluži kažijiet ta' theddida ghall-ħajja u fatali, gew irrapportati, ikkurati b'inibituri ta' kotorasportatur 2 tas-sodium-glucose (SGLT2), inkluž dapagliflozin. F'numru ta' kažijiet, il-prezentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-glucose fid-demm, inqas minn 14 mmol/L (250 mg/dL). Mhuwiex magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'doži oħħla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi dijabetika għandu jitqies fil-każ ta' sintomi mhux specifiċi bħal dardir, rimettar, anorexja, uġiġ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tieħu nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu u ngħas. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi minnufih jekk dawn is-sintomi jseħħu, irrisspettivament mil-livell tal-glucose fid-demm.

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

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

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

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

Il-bidu mill-ġdid ta' kura bl-inibit SGLT2 f'pazjenti li kelhom DKA precedenti waqt li jkunu fuq kura bl-inibit SGLT2 mhuwiex rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat u riżolt fattur precipitant car ieħor.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ebymect b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx determinati u Ebymect m'għandux jintuża għall-kura f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 1. Fi studji tad-dijabete mellitus tat-tip 1, għet-irappurtata DKA bi-frekwenza komuni.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

Ġew irappurtati kažijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' faxxite nekrotizzanti tal-perinew (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier) f'pazjenti nisa u rgiel li kienu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2 (ara sezzjoni 4.8). Dan huwa avveniment rari iż-żda serju u potenzjalment ta' periklu ghall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurgiku urġenti u kura bl-antibiotiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ifittxu attenzjoni medika jekk jesperjenzaw kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġ, sensittività, eritema jew nefha fil-parti ġenitali jew perineali, b'deni jew għeja. Kun af li tista' tidher infelżzjoni uroġenitali jew jista' jidher axxess perineali qabel faxxite nekrotizzanti. Jekk tiġi suspectata kankrena ta' Fournier, Ebymect għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura minnufih (li tinkludi antibiotiċi u tneħħija kirurġika).

Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

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

Anzjani (≥ 65 sena)

Pazjenti akbar fl-età jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' tnaqqis fil-volum u għandhom iżżejjed čans li jiġu kkurati b'dituretiċi.

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

Insuffiċjenza kardijaka

L-esperjenza b'dapagħliflozin fi New York Heart Association (NYHA) klassi IV hija limitata.

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riglejn

Fi studji kliniči fit-tul li għadhom għaddejjin, ġiet osservata żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni tal-parti t'isfel tar-riglejn (primarjament is-saba' l-kbir tas-sieq) ma' inibitħur SGLT2 iehor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixx effett ta' klassi. Bħal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li l-pazjenti jiġi rrakkomandati fuq kura tas-saqajn preventiva ta' rutina.

Eżami tal-awrina fil-laboratorju

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, pazjenti li jieħdu dan il-prodott mediciċinali jittestjaw pozittiv għall-glukożju fl-awrina tagħhom.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

Kirurgija

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

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

Billi dan il-prodott medicinali fih metformin, pazjent bid-dijabete tat-tip 2 li digà kienet ikkontrollata tajjeb bih, li jiżviluppa anomalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (specjalment mard vag u mard mhux ċar biżżejjed) għandu jiġi eżaminat immedjatament għal evidenza ta' ketoacidozi jew acidozi 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-dem. Jekk issieħħ acidozi ta' forma jew oħra, il-kura għandha titwaqqaf immedjatament u jinbdew miżuri korrettivi adattati.

Tnaqqis jew deficjenza ta' Vitamina B₁₂

Metformin jista' jnaqqas il-livelli ta' vitamina B12 fis-serum. Ir-riskju ta' livelli baxxi ta' vitamina B12 jiżdied ma' doża akbar ta' metformin, it-tul tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw deficjenza ta' vitamina B12. F'każ ta' suspect ta' deficjenza ta' vitamina B12 (bħal anemija jew newropatija), għandhom jiġu mmonitorjati l-livelli ta' vitamina B12 fis-serum. Monitoraġġ perjodiku tal-vitamina B12 jista' jkun meħtieg f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal deficjenza ta' vitamina B12. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tkun ittollerata u mhux kontra-indikata u jingħata trattament korrettiv xiéraq għal deficjenza ta' vitamina B12 skont il-linji gwida klinici attwali.

Sodium

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

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

L-ghoti ta' doži multipli ta' dapagliflozin u metformin flimkien ma jbiddilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' dapagliflozin jew ta' metformin f'individwi b'saħħithom.

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

Dapagliflozin

Interazzjonijiet farmakodinamici

Dijuretiċi

Dan il-prodott medicinali jista' jkattar l-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretiċi loop u jista' jżid ir-riskju ta' dehydratazzjoni u pressjoni tad-demm 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 meħtiega biex jitnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija meta użati flimkien ma' dapagliflozin (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetici

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

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

L-effett ta' prodotti medicinali oħrajn fuq dapagliflozin

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

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

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

L-effett ta' dapagliflozin fuq prodotti medicinali oħrajn

Dapagliflozin jista' jzid it-tnejħħija tal-litju mill-kliewi u l-livelli tal-litju fid-demm jistgħu jitnaqqsu. Il-konċentrazzjoni tal-litju fis-serum għandha tiġi mmonitorjata aktar ta' spiss wara l-bidu ta' dapagliflozin. Jekk jogħġibok irreferi l-pazjent lit-tabib li jippreskrivi l-litju sabiex jidher jidher il-konċentrazzjoni tal-litju fis-serum.

Fi studji dwar l-interazzjoni li saru fuq individwi b'saħħithom, principallyment bl-użu ta' disinn ta' doža 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' doža waħda ta' 20 mg ta' dapagliflozin u simvastatin (sostrat ta' CYP3A4) irriżultat f'żieda ta' 19% fl-AUC ta' simvastatin u 31% fl-AUC ta' simvastatin acid. Iż-żieda fl-esponimenti ta' simvastatin u simvastatin acid mhijiex meqjusa klinikament rilevanti.

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

Il-monitoraġġ tal-kontroll għicemiku b'assaġġ ta' 1,5-AG mhuwiex irrakkmandat peress li r-riżultati mkejla ta' 1,5-AG mhumiex affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll għicemiku f'pazjenti li jieħdu inibituri SGLT2. Huwa rrakkmandat l-użu ta' metodi alternativi biex timmonitorja l-kontroll għicemiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjoni saru biss fuq adulti.

Metformin

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkmandat

Sustanzi katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija mit-tubuli tal-kliewi (eż. cimetidine) jistgħu jinteragħixxu ma' metformin billi jikkompetu għal sistemi komuni ta' trasport tubulari renal. Studju li sar fuq seba' voluntieri normali b'saħħithom wera li cimetidine, mogħti f'doži ta' 400 mg darbtejn kuljum, żied 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 għicemiku, aġġustament tad-doža skont il-pożoloġija rrakkmandata u tibdil fil-kura dijabetika.

Alkoħol

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

Sustanzi ta' kuntrast bil-jodju

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

Tahħita li tirrikjedi prekawzjonijiet ghall-użu

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

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

L-insulina u s-sekretagogi tal-insulina

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

4.6 Fertility, tqala u treddiġħ

Tqala

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

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

Treddiġħ

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

Dan il-prodott medicinali m'għandux jintuża waqt it-treddiġħ.

Fertilità

L-effett ta' dan il-prodott mediciñali 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 doža li ġiet ittestjata. Għal metformin, studji fl-annimali ma wrewx tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

Dapagliflozin flimkien ma' metformin

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Dapagliflozin

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod frekwenti fl-istudji kliniči kieni infelżzjonijiet genitali.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet genitali relatati ^{a,b,c} Infezzjoni fil-passaġġ urinarju ^{a,b,d}	Infezzjoni fungali**		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta', Fournier) ^{b,j}
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipogliċemija (meta użat ma' SU jew mal-insulina) ^b	Tnaqqis/deficjenza ta' vitamina B ₁₂ ^{a,j}	Tnaqqis fil-volum ^{b,e} Għatx**	Ketoacidož i dijabetika ^{b,j,k}	Ačidoži lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-togħma ^a Sturdament			
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastrointestinali ^{a,h}		Stitikezza** Halq xott**		
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					Disturbi fil-funzjoni tal-fwied ^a Epatite ^a
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Raxx ¹			Urtikarja ^a Eritema ^a Prurite ^a
<i>Disturbi muskuloskeletriċi u tessuti konnettivi</i>		Uġiġħ fid-dahar [*]			
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Disurja Poliurja ^{a,f}	Nokturja**		Nefrite tubulo-interstizjali
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Prurite vulvovaginali ** Prurite genitali**		

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
<i>Investigazzjonijiet</i>		Žieda fl-ematokrit ^g Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi waqt il-kura inizjali ^b Dislipidemja ⁱ	Žieda tal-kreatinina fid-demm waqt il-kura inizjali ^{**,b} Žieda tal-urea fid-demm ^{**} Tnaqqis fil-piž ^{**}		

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

^b Ara s-subsezjoni korrispondenti hawn taħt għal iktar informazzjoni.

^c Vulvovaginit, balanite u infezzjonijiet genitali relatati jinkludu, eż. it-termini ppreferuti predefiniti: infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni vaginali, balanite, infezzjoni fungali genitali, kandidjaži vulvovaginali, vulvovaginit, balanite candida, kandidjaži genitali, infezzjoni genitali, infezzjoni genitali fl-irġiel, infezzjoni fil-pene, vulvite, vaginit, batterjali, axxessi vulvali.

^d Infezzjoni tal-passaġġ urinarju tinkeludi t-termini ppreferuti li ġejjin, elenkti f'ordni skont il-frekwenza rrapportata: infezzjoni fil-passaġġ urinarju, cistite, infezzjoni tal-passaġġ urinarju b'Escherichia, infezzjoni tal-passaġġ ġenitourinarju, pajelonefrite, trigonite, uretrite, infezzjoni tal-kliewi u prostatite.

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

^f Poliurja tinkeludi t-termini ppreferuti: pollakurja, poliurja, zieda fil-produzzjoni tal-aawrina.

^g Il-bidliet medji mil-linja baži fl-ematokrit kienu 2.30% għal 10 mg dapagliflozin kontra -0.33% għal plaċebo.

Valuri tal-ematokrit >55% gew irrapportati f'1.3% tal-individwi kkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' 0.4% tal-individwi fuq plaċebo.

^h Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea, uġiġi addominali u nuqqas ta' aptit iseħħu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tal-kaži jitfejqu spontanament.

ⁱ Il-bidla medja perċentwali mil-linja baži għal 10 mg dapagliflozin meta mqabbla ma' plaċebo, rispettivament, kienet:

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

^j Ara sezzjoni 4.4.

^k Irrappurtata fl-istudju tal-eżi kardiovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (DECLARE). Il-frekwenza hija bbażata fuq rata annwali.

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

^m Irrapportati f'≥ 2 % tal-individwi u ≥ 1% aktar u ghallinjas 3 individwi aktar ikkurati b'10 mg dapagliflozin meta mqabbel ma' plaċebo.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dapagliflozin flimkien ma' metformin

Ipogliċemija

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

F'žieda għal studju ta' metformin u sulphonylurea, sa 24 ġimħa, ġew irrapportati episodji ta' ipogliċemija minuri fi 12.8% tal-individwi li rċevew dapagliflozin 10 mg u metformin u sulphonylurea u fi 3.7% tal-individwi li rċevew plaċebo u metformin u sulphonylurea. Ma ġie rrapporat ebda avveniment ta' ipogliċemija maġġuri.

Dapagliflozin

Vulvovaginitis, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Fil-ġabru ta' 13-il studju ta' sigurtà, vulvovaġiniti, balanite u infezzjonijiet ġenitali kienu rrappurtati f'5.5% u f'0.6% tal-individwi li rċievew dapagliflozin 10 mg u plaċebo, rispettivament. Fil-parti l-kbira, l-infezzjonijiet kienu hfiex għal moderati, u l-individwi kellhom respons għal kors tal-bidu b'kura standard u raramment wasslu għat-twaqqif mill-kura b'dapagliflozin. Dawn l-infezzjonijiet kienu aktar frekwenti fin-nisa (8.4% u 1.2% għal dapagliflozin u plaċebo, rispettivament), u individwi li kellhom dawn l-infezzjonijiet fil-passat kellhom aktar probabilita' li jerġgħu jkollhom infezzjoni.

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

Ġew irrapportati każijiet ta' fimoži/fimoži akkwiżita b'dapagliflozin b'mod simultanju ma' infezzjonijiet ġenitali u f'xi każijiet, kienet meħtieġa čirkonċiżjoni.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)

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

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

Ipogliċemija

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

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

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

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

Tnaqqis fil-volum

Fil-ġabru ta' 13-il studju ta' sigurtà, ġew irrapportati reazzjonijiet li jiġi tgħidha tnaqqis fil-volum (inklużi, rapporti ta' idratazzjoni, ipovolemia jew pressjoni baxxa) f'1.1% u 0.7% tal-pazjenti li rċevew 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).

Fl-istudju DECLARE, in-numri ta' pazjenti b'avvenimenti li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura: 213 (2.5%) u 207 (2.4%) fil-gruppi ta' dapagliflozin u plaċebo, rispettivament. Ĝew irrapportati avvenimenti avversi serji f' 81 (0.9%) u 70 (0.8%) fil-grupp ta' dapagliflozin u plaċebo, rispettivament. L-avvenimenti kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura fost is-sottogruppi ta' età, użu dijuretiku, pressjoni tad-demm u użu ta' ACE-I/ARB. F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja baži, kien hemm 19-il avveniment ta' avvenimenti avversi serji li jissuġġerixxu tnaqqis fil-volum fil-grupp ta' dapagliflozin u 13-il avveniment fil-grupp ta' plaċebo.

Ketoacidozi dijabetika

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

Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju

Fil-ġabra ta' 13-il studju ta' sigurtà, l-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju ġew 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 hief 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 čans ta' infezzjoni li tirrepeti ruħha.

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

Żieda fil-kreatinina

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

Fl-istudju DECLARE, inkluż pazjenti anzjani u pazjenti b'indeboliment renali (eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m²), l-eGFR naqset maž-żmien fiż-żewġ gruppi ta' kura. Wara sena, l-l-eGFR medja kienet fit aktar baxxa, u wara 4 snin, l-eGFR medja kienet fit ogħla fil-grupp ta' dapagliflozin meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doža eċċessiva

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin ma weriex tossiċità f'individwi b'saħħithom f'doži singoli orali sa 500 mg (50 darba iktar mid-doža massima rrakkomandata ghall-bnedmin). Dawn l-individwi kellhom il-glukożju perċepibbi fl-awrina għal perjodu ta' zmien relatat mad-doža (mill-inqas 5 ijiem għad-doža ta' 500 mg), mingħajr rapporti ta' deidratazzjoni, pressjoni baxxa jew żbilanč fl-elettroliti, u mingħajr effett klinikament sinifikanti fuq l-intervall QTc. L-inċidenza tal-ipogliċemija kienet simili għal ta' plaċebo. Fi studji kliniči li fihom ingħatat doža kuljum sa 100 mg (10 darbiet iktar mid-doža massima rrakkomandata ghall-bnedmin) għal-ġimaginej lil individwi b'saħħithom u lil individwi b'diċċabete tat-tip 2, l-inċidenza ta' ipogliċemija kienet ffit ogħla minn plaċebo u ma kinitx relatata mad-doža. Ir-rati ta' avvenimenti avversi, inkluži d-deidratazzjoni u l-pressjoni baxxa, kienu simili għal plaċebo, u ma kienx hemm bidliet klinikament sinifikanti relatati mad-doža fil-parammenti tal-laboratorju, inkluži l-elettroliti fis-serum u l-bijomarkaturi tal-funzjoni renali.

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

Metformin

L-ipogliċemija ma dehritx b'dozi ta' metformin sa 85 g, għalkemm seħħet aċidoži lattika f'tali cirkostanzi. Doža eċċessiva għolja jew riskji konkomitanti ta' metformin jistgħu jwasslu għal aċidoži lattika. L-aċidoži lattika hija emerġenza medika u għandha tigi ttrattata l-isptar (ara sejjoni 4.4). L-aktar metodu effettiv biex jitneħħha l-lactate u metformin huwa l-emodijaliżi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ebynect jghaqquad żewġ prodotti mediċinali għal kontra l-ipergliċemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti u kumplimentari biex itejjeb il-kontroll għiġi kien. Dapagliflozin, għalhekk, iżid it-twassil tas-sodju fit-tubuli distali li jidher ir-risposta tubulglomerulari u jnaqqas il-pressjoni intragħolomerulari. Dan flimkien ma' dijureżi osmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, fil-pressjoni tad-demm imnaqqsa, u fit-tagħbija ta' qabel kif ukoll fit-tagħbija ta' wara aktar baxxi, li jista' jkollhom effetti ta' beneficiju fuq ir-riħġi kardijaku u l-funzjoni dijastolika, u jippreservaw il-funzjoni renali. Il-benefiċċji kardijaċi u

Dapagliflozin

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

L-inibizzjoni ta' SGLT2 b'dapagliflozin tnaqqas ir-riassorbiment tal-glukożju mill-filtrat tal-glomeruli fit-tubuli renali prossimali bi tnaqqis konkomitanti fir-riassorbiment tas-sodju li jwassal għat-tneħħija tal-glukożju fl-awrina u dijureżi osmotika. Dapagliflozin, għalhekk, iżid it-twassil tas-sodju fit-tubulu distali li jidher ir-risposta tubulglomerulari u jnaqqas il-pressjoni intragħolomerulari. Dan flimkien ma' dijureżi osmotika jwassal għal tnaqqis fit-tagħbija eċċessiva tal-volum, fil-pressjoni tad-demm imnaqqsa, u fit-tagħbija ta' qabel kif ukoll fit-tagħbija ta' wara aktar baxxi, li jista' jkollhom effetti ta' beneficiju fuq ir-riħġi kardijaku u l-funzjoni dijastolika, u jippreservaw il-funzjoni renali. Il-benefiċċji kardijaċi u

renali ta' dapagliflozin mhumiex dipendenti biss fuq l-effett li jbaxxi l-glukożju fid-demm. Effetti oħra jinkludu żieda fl-ematokrit u tnaqqis fil-piż.

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-tnejħija tal-glukożju mal-awrina. Din it-tnejħija tal-glukożju (effett glukuretiku) tiġi osservata wara l-ewwel doža, tibqa' għaddejja matul l-intervall ta' 24 siegħa fid-doža, u tinżamm matul il-kura. L-ammont ta' glukożju mneħħi permezz tal-kliewi bis-saħħha ta' dan il-mekkaniżmu jiddependi fuq il-konċentrazzjoni tal-glukożju fid-demm u fuq il-GFR. Għalhekk, f'individwi b'glukożju fid-demm normali, dapagliflozin għandu tendenza baxxa li jikkawża ipogliċemija. Dapagliflozin ma jxekkil ix-il-produzzjoni endoġena normali tal-glukożju bħala rispons għall-ipogliċemija. Dapagliflozin jaġixxi indipendentament mit-tnixxija tal-insulina u mill-azzjoni tal-insulina. Ĝie osservat titjib fil-mudell omeostatiku ta' valutazzjoni għall-funzjoni taċ-ċelluli beta (HOMA beta-cell) fi studji kliniči b'dapagliflozin.

L-SGLT2 huwa espress b'mod selettiv fil-kliewi. 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 responsabbi għall-assorbiment tal-glukożju.

Metformin

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

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 ffit is-sensittività għall-insulina, u b'hekk itejjeb it-tehid u l-użu periferiku tal-glukożju fil-muskoli;
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

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

Effetti farmakodinamiċi

Dapagliflozin

Ĝew 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-ghoti ta' dapagliflozin. Bejn wieħed u iehor tnejħew 70 g ta' glukożju mal-awrina kuljum (korrispondenti għal 280 kcal kuljum) b'doža ta' 10 mg dapagliflozin kuljum f'pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 għal 12-il ġimgħa. Dehret evidenza ta' tnejħija sostnuta ta' glukożju f'individwi bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 li nghataw 10 mg dapagliflozin kuljum sa' żmien sentejn.

It-tnejħija tal-glukożju mal-awrina b'dapagliflozin twassal ukoll għal dijureżi 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 assocjata ma' żieda čkejkna u temporanja fit-tnejħija tas-sodju urinarju li ma kinitx assoċjata ma' bidliet fil-konċentrazzjonijiet tas-sodju fis-serum.

It-tnejħija tal-uric acid mal-awrina żdiedet ukoll b'mod temporanju (għal 3-7 ijjem) u kienet imsieħba minn tnaqqis sostnūt 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).

Ģiet 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-glukożu u l-ammont ta' tneħħija ta' glukożu mal-aawrina matul perjodu ta' 24 siegħa kien l-istess għaż-żewġ korsijiet ta' doži.

Metformin

Indipendentament mill-azzjoni tiegħu fuq il-għicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metabolizmu tal-lipidi fil-bnedmin. Dan intwera b'doži terapewtiči fi studji kliniči kkontrollati fuq perjodi medji jew fit-tul: metformin inaqqsas il-kolesterol totali, il-kolesterol LDL u l-livelli ta' trigliceridi.

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

Effikacja klinika u sigurtà

Kemm it-titjib tal-kontroll gliċemiku kif ukoll it-tnaqqis tal-morbidità kardiovaskulari u tal-mortalità huma parti intergrali tal-kura tad-dījabete tat-tip 2.

L-ġhoti ta' dapagliflozin flimkien ma' metformin ġie studjat f'individwi, b'dījabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat fuq dieta u eżerċizzju waħidhom, u f'individwi mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq metformin waħdu jew f'taħlita ma' impeditur DPP-4 (sitagliptin), sulphonylurea jew mal-insulina. Il-kura b'dapagliflozin flimkien ma' metformin fid-doži kollha pproduċiet titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti f'HbA1c u fil-glukożu fil-plažma waqt is-sawm (FPG) meta mqabbla mal-kontroll. L-effetti gliċemici klinikament rilevanti kienu sostnuti f'estensjonijiet fit-tul sa 104 ġimghat. Deher tnaqqis fl-HbA1c fis-sottogruppi kollha inkluži s-sess, l-età, ir-razza, it-tul ta' żmien tal-marda, u l-linja baži tal-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI). Barra minn hekk, fil-24 ġimħa, deher titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-bidliet medji fil-piż tal-ġisem mil-linjal baži b'kuri ta' kombinazzjoni ta' dapagliflozin u metformin meta mqabblin mal-kontroll. It-tnaqqis fil-piż tal-ġisem kien sostnūt f'estensjonijiet fit-tul sa 208 ġimghat. Barra minn hekk, il-kura darbtejn kuljum b'dapagliflozin bħala żieda ma' metformin intweriet li hija effettiva u sigura f'pazjenti b'dījabete tat-tip 2. Barra minn hekk, saru żewġ studji ta' 12-il ġimħa kkontrollati bi plaċebo f'pazjenti b'dījabete tip 2 u bi pressjoni għolja kkontrollati b'mod mhux adegwat.

Fl-istudju DECLARE, dapagliflozin bħala żieda ma' terapija ta' kura standard naqqas l-avvenimenti kardiovaskulari u renali f'pazjenti bid-dījabete tat-tip 2.

Kontroll gliċemiku

Terapija kkombinata miżjudha

Fi studju kkontrollat attivament ta' nuqqas ta' inferjorità fuq 52 ġimħa (b'perjodi ta' estensjoni ta' 52 ġimħa u 104 ġimħat), 10 mg dapagliflozin gew evalwati bħala terapija miżjudha ma' metformin meta mqabbla ma' sulphonylurea (glipizide) bħala terapija miżjudha ma' metformin f'pazjenti b'kontroll gliċemiku mhux adegwat ($HbA1c > 6.5\% \text{ u } \leq 10\%$). Ir-rizultati wrew tnaqqis medju simili fl-HbA1c mil-linjal baži sat-52 ġimħa, meta mqabbel ma' glipizide, u b'hekk urew nuqqas ta' inferjorità (Tabella 3). F'ġimħa 104, il-bidla medja aġġustata mil-linjal baži fl-HbA1c kienet ta' -0.32 % għal dapagliflozin u -0.14% għal glipizide, rispettivament. Fil-ġimħa 208, it-tibdil medju aġġustat mil-linjal baži f'HbA1c kien ta' -0.10% għal dapagliflozin u ta' 0.20% għal glipizide, rispettivament. Fil-ġimħat 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 wieħed 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-ġimġha 104 u fil-ġimġha 208 kien ta' 56.2% u 39.7% għall-grupp ikkurat b'dapagliflozin u ta' 50.0% u 34.6% għall-grupp ikkurat bi glipizide.

Tabella 3. Riżultati fil-ġimġha 52 (LOCF^a) fi studju kkontrollat attivament li jqabbel dapagliflozin ma' glipizide bħala żieda 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	0.00 ^d	
(95% CI)	(-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	-4.65*	
(95% CI)	(-5.14, -4.17)	

^aLOCF: L-ahħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem.

^bPazjenti magħżula 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 bħala żieda jew ma' metformin waħdu, jew ma' metformin f'taħlita ma' sitagliptin, sulphonylurea jew insulina (bi prodotti mediciinali orali addizzjonali li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom, inkluż metformin) wassal għal tnaqqis medju statistikament sinifikanti fl-HbA1c fl-24 ġimġha meta mqabbel ma' individwi li rċevew plaċebo ($p < 0.0001$; Tabelli 4, 5 u 6). 5 mg dapagliflozin darbejn kuljum ipprova tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c fis-16-il ġimġha meta mqabbel ma' individwi li rċevew plaċebo ($p < 0.0001$; Tabella 4).

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

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

Tabella 4. Riżultati ta' studji kkontrollati bi plačebo (LOCF^a) sa 24 ġimgħa ta' dapagliflozin f'kombinazzjoni miżjudha ma' metformin jew ma' metformin flimkien ma' sitagliptin

N ^c	Kumbinazzjoni miżjudha					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Plačebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Plačebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Plačebo QD
135	137	99	101	113	113	
HbA1c (%)						
Linja baži (medja)	7.92	8.11	7.79	7.94	7.80	7.87
Bidla mil-linja baži ^d	-0.84	-0.30	-0.65	-0.30	-0.43	-0.02
Differenza mill-plačebo ^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 baži	40.6**	25.9	38.2** (N=90)	21.4 (N=87)		
Piż tal-ġisem (kg)	86.28	87.74	93.62	88.82	93.95	94.17
Linja baži (medja)	-2.86	-0.89	-2.74	-0.86	-2.35	-0.47
Bidla mil-linja baži ^d	-1.97* (-2.63, -1.31)		-1.88*** (-2.52, -1.24)		-1.87* (-2.61, -1.13)	
Differenza mill-plačebo ^d (95% CI)						

Taqṣiriet: QD: darba kuljum; BID: darbejn kuljum.

¹Metformin ≥ 1500 mg kuljum.

²Sitagliptin 100 mg kuljum.

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

^bStudju fuq 16-il ġimgħa kkontrollat bi plačebo.

^cL-individwi kollha magħżuла b'mod każwali li ħadu mill-inqas doża waħda ta' prodott mediciinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir.

^dIl-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linjal baži.

*valur-p < 0.0001 kontra plačebo + prodott mediciinali orali li jbaxxi l-glukożju.

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

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

Tabella 5. Riżultati ta' studju kkontrollat bi plačebo ta' 24 ġimħa ta' dapagliflozin f'kombinazzjoni miżjudha ma' metformin u sulphonylurea

	Kombinazzjoni miżjudha	
	Sulphonylurea + metformin ¹	Plačebo
	Dapagliflozin 10 mg	Plačebo
N ^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Linja baži (medja)	8.08	8.24
Bidla mil-Linja Baži ^c	-0.86	-0.17
Differenza minn Plačebo ^c	-0.69*	
(95% CI)	(-0.89, -0.49)	
Individwi (%) li kisbu:		
HbA1c < 7%		
Aġġustat għal-linja baži	31.8*	11.1
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja baži (medja)	88.57	90.07
Bidla mil-linja baži ^c	-2.65	-0.58
Differenza minn Plačebo ^c	-2.07*	
(95% CI)	(-2.79, -1.35)	

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

^aPazjenti randomizzati ukkurati b'linja baži u ghallinqas 1 kejl tal-effiċċaċja ta' wara l-linja baži.

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

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

*valur-p < 0.0001 kontra plačebo + prodott(i) mediciinali orali li jbaxxi(u) l-glukożju.

Tabella 6. Ir-riżultati fil-ġimħa 24 (LOCF^a) fi studju kkontrollat bi plačebo dwar dapagliflozin f'kombinazzjoni mal-insulina (weħidha jew ma' prodotti mediciinali orali li jbaxxu l-glukożju, inkluż metformin)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulina	Plačebo + insulina
	± prodotti mediciinali orali li jbaxxu l-glukożju ²	± prodotti mediciinali orali li jbaxxu l-glukożju ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Linja baži (medja)	8.58	8.46
Bidla mil-linja baži ^c	-0.90	-0.30
Differenza mill-plačebo ^c	-0.60*	
(95% CI)	(-0.74, -0.45)	
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja baži (medja)	94.63	94.21
Bidla mil-linja baži ^c	-1.67	0.02
Differenza mill-plačebo ^c	-1.68*	
(9 % CI)	(-2.19, -1.18)	
Doża medja ta' insulinina kuljum (IU)¹	77.96	73.96
Linja baži (medja)	-1.16	5.08
Bidla mil-linja baži ^c	-6.23*	
Differenza mill-plačebo ^c	(-8.84, -3.63)	

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± prodotti medicinali orali li jbaxxu l-glukožju ²	Plačebo + insulina ± prodotti medicinali orali li jbaxxu l-glukožju ²
	(95% CI)	
Individwi bi tnaqqis medju fid-doža tal-insulina ta' mill-inqas 10% kuljum (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: L-ahħar osservazzjoni (qabel id-data jew dakinar tal-ewwel żieda fid-doža tal-insulina, jekk meħtieg) miġjuba 'l quddiem.

^bL-individwi kollha magħżula b'mod każwali li ħadu mill-inqas doža waħda ta' prodott medicinali ta' studju double-blind matul il-perjodu double-blind ta' terminu qasir.

^cIl-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linjal bażi u l-preżenza ta' prodott medicinali orali li jbaxxi l-glukožju.

*valur-p < 0.0001 kontra plačebo + insulina ± prodott medicinali orali li jbaxxi l-glukožju.

**valur-p < 0.05 kontra plačebo + insulina ± prodott medicinali orali li jbaxxi l-glukožju.

¹Żieda fid-doži tal-insulina (inkluż insulina li taħdem għal zmien 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-linjal bażi; 50 % kienu fuq prodott jew żewġ prodotti medicinali orali li jbaxxu l-glukožju miżjudha mal-insulina: Minn dan il-grupp tal-ahħar, 80 % kienu fuq metformin waħdu, 12 % kienu fuq terapija ta' metformin flimkien ma' sulphonylurea, u l-bqja kienu fuq prodotti medicinali orali oħrajn li jbaxxu l-glukožju.

F'kombinazzjoni ma' metformin f'pazjenti li ma gewx ikkurati preċedentement

Total ta' 1,236 pazjent li ma gewx ikkurati preċedentement b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat ($\text{HbA1c} \geq 7.5\% \text{ u } \leq 12\%$) ippartecipaw f'żewġ studji kkontrollati b'mod attiv ta' durata ta' 24 ġimgħa sabiex jevalwaw l-effikaċċja u s-sigurtà ta' dapagliflozin (5 mg jew 10 mg) f'kombinazzjoni ma' metformin f'pazjenti li ma gewx ikkurati preċedentement kontra terapija bil-monokomponenti.

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

Tabella 7. Riżultati f'ġimgħa 24 (LOCF^a) fi studju kkontrollat b'mod attiv ta' terapija kkombinata ta' dapagliflozin u metformin f'pazjenti li ma gewx ikkurati preċedentement

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

^aLOCF: L-ahħar osservazzjoni (qabel is-salvataġġ għall-pazjenti salvati) miġjuba minn qabel.

^bIl-pazjenti randomizzati kollha li ħadu tal-inqas doža waħda ta' medikazzjoni tal-istudju double-blind matul il-perjodu double-blind fil-qosor.

^cMedja tal-inqas kaxex aġġustata għall-valur tal-linjal bażi.

*valur-p < 0.0001.

Terapija kkombinata ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod

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

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

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil- mod QW	Dapagliflozin 10 mg QD + plaċebo QW	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + placebo QD
	N	228	230
HbA1c (%)			
Linja baži (medja)	9.29	9.25	9.26
Bidla mil-linja baži ^a	-1.98	-1.39	-1.60
Differenza medja fil-bidla mil-linja baži bejn il- kombinazzjoni u l-äġent attiv unku (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Individwi (%) li jilhqqu HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Piż tal-ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	92.13	90.87	89.12
Bidla mil-linja baži ^a	-3.55	-2.22	-1.56
Differenza medja fil-bidla mil-linja baži bejn il- kombinazzjoni u l-äġent attiv unku (95% CI)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

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

^aMedji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-
linja baži fit-28 ġimgħa huma mmudellati permezz ta' mudell imhallat b'kejliet ripetuti (MMRM) inkluži l-
kura, ir-regjun, l-istrat HbA1c fil-linja baži ($< 9.0\% \text{ or } \geq 9.0\%$), il-ġimġha, u l-kura skont l-interazzjoni tal-
ġimġha bhala fatturi fissi, u valur fil-linja baži bhala kovarjant.

* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$.

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

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

Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

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

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

Glukożju wara l-ikel

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

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

Piż tal-ġisem

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

Bħala terapija miżjudha 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-ġimġha 52 ($p < 0.0001$, Tabella 3) li kienet sostnuta sal-ġimġħat 104 u 208 (-5.06 kg u -4.38 kg rispettivament).

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

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

Pressjoni tad-demm

F'analizi miġbura spċifikata minn qabel ta' 13-il studju kkontrollat bi plaċebo, il-kura b'10 mg dapagliflozin irriżultat f'bidla ta' -3.7 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demm mil-linja baži u ta' -1.8 mmHg fil-pressjoni dijastolika tad-demm kontra -0.5 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demm u -0.5 mmHg fil-pressjoni dijastolika għall-grupp tal-plaċebo fil-ġimġha 24. Tnaqqis simili ġie osservat f'sa 104 ġimġhat.

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

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

Fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, kura bi dapagliflozin uriet tnaqqis fil-pressjoni tad-demm sistolika meta l-pazjent ikun bilqiegħda f'ġimġha 24: -4.8 mmHg meta mqabbel ma' -1.7 mmHg għall-plaċebo ($p < 0.05$).

Pazjenti b'linja baži HbA1c $\geq 9\%$

F'analizi spċifikata minn qabel ta' pazjenti b'linja baži tal-HbA1c $\geq 9.0\%$, il-kura b'10 mg dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c fil-ġimġha 24 bħala żieda ma' metformin (il-bidla medja aġġustata mil-linja baži: -1.32% u -0.53% għal dapagliflozin u plaċebo, rispettivament).

Kontroll għicemiku f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi CKD 3A (eGFR ≥ 45 sa $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$)

L-effiċċiatura ta' dapagliflozin ġiet ivvalutata fi studju dedikat f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ li kellhom kontroll għicemiku inadegwat bil-kura tas-soltu. Kura b'dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis fil-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 9).

Tabella 9. Riżultati f'għimha 24 ta' studju kkontrollat bi plaċebo ta' dapagliflozin f'pazjenti dijabetiċi b'eGFR ≥ 45 sa $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$

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

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

^b Medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linjalbaži.

^c Derivata minn medji aġġustati tal-inqas kwadrati għall-valur tal-linjalbaži.

* p<0.001.

Eżiti kardjavaskulari u renali

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (Effett ta' Dapagliflozin fuq l-Avvenimenti Kardjavaskulari) (DECLARE) kien studju kliniku internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li sar biex jiddetermina l-effett ta' dapagliflozin meta mqabbel ma' plaċebo fuq l-eżiti kardjavaskulari meta jiżdied ma' terapija ta' s-fond attwali. Il-pazjenti kollha kellhom dijabe mellitus tat-tip 2 u jew tal-inqas żewġ fatturi ta' riskju kardjavaskulari addizzjonali (età ≥ 55 sena fl-irġiel jew ≥ 60 sena fin-nisa u waħda jew aktar minn dislipidemija, pressjoni għolja jew użu attwali tat-tabakk) jew marda kardjavaskulari stabbilita.

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

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

Fil-linjalbaži, 10.0% tal-pazjenti kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb. L-eGFR medja kienet 85.2 mL/min/1.73 m², 7.4% tal-pazjenti kellhom eGFR $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, u 30.3% tal-pazjenti kellhom mikro- jew makroalbuminurja (proporzjon ta' albumina għal kreatinina fl-awrina [UACR] ≥ 30 sa $\leq 300 \text{ mg/g}$ jew $> 300 \text{ mg/g}$, rispettivament).

Hafna mill-pazjenti (98%) użaw prodott medicinali dijabetiku wieħed jew aktar fil-linjalbaži, inkluż metformin (82%), insulina (41%) u sulfonylurea (43%).

Il-punti tat-tmiem primarji kienu ż-żmien għall-ewwel avveniment tal-kompost ta' mewt kardjavaskulari, infart mijokardijaku jew puplesja iskemika (MACE) u ż-żmien għall-ewwel avveniment tal-kompost ta' dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardjavaskulari. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu punt tat-tmiem kompost renali u mortalità mill-kawži kollha.

Avvenimenti kardiovaskulari avversi maġġuri

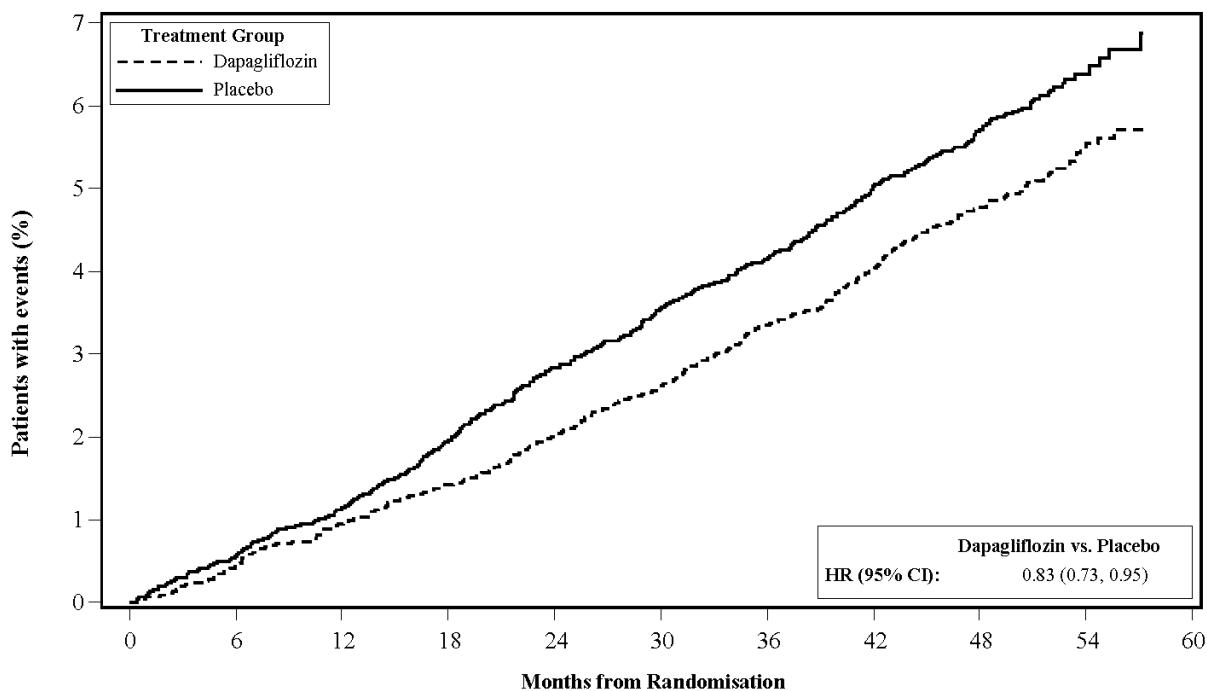
Dapagliflozin 10 mg wera nuqqas ta' inferjorità kontra plačebo għall-kompost ta' mewt kardiovaskulari, infart mijokardijaku jew puplesija iskemika (p minn naħha waħda < 0.001).

Insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardiovaskulari

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

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

Figura 1: Żmien ghall-ewwel okkorrenza ta' dħul fl-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb jew mewt kardiovaskulari



Patients at risk

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

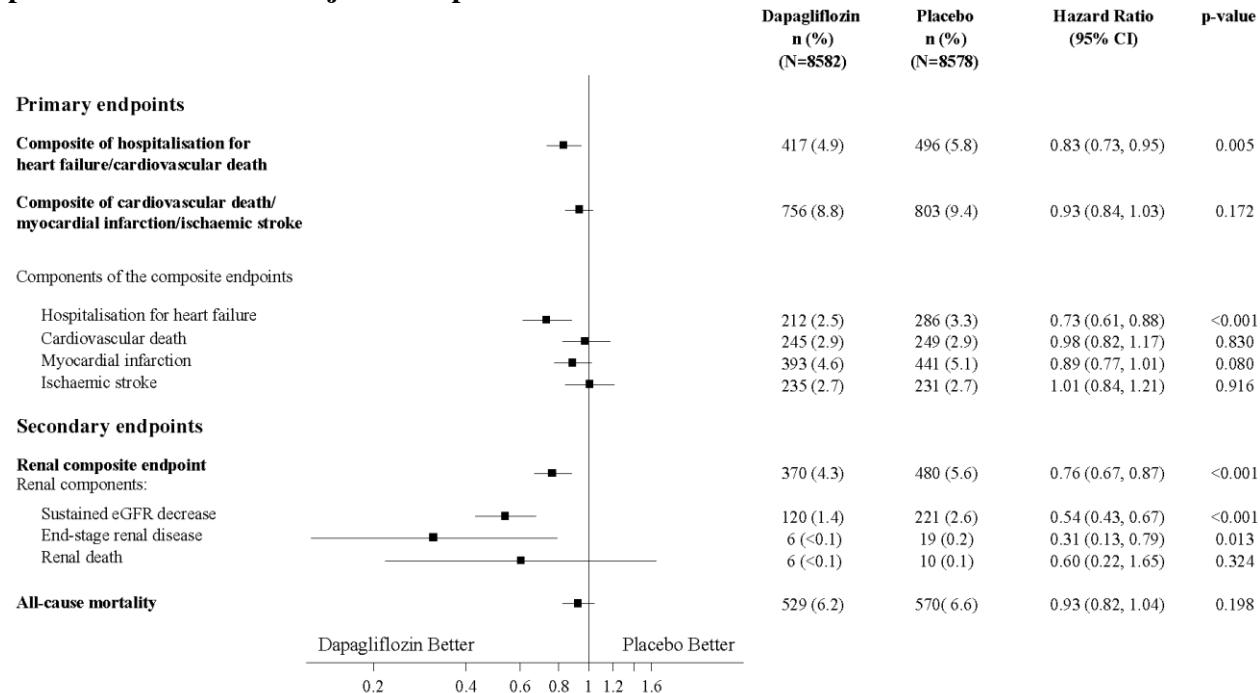
EN	MT
Treatment Group	Grupp ta' Kura
Dapagliflozin	Dapagliflozin
Placebo	Placebo
Dapagliflozin vs. Placebo	Dapagliflozin kontra Plačebo
HR (95% CI):	HR (95% CI):
Patients with events (%)	Pazjenti b'avvenimenti (%)
Months from Randomisation	Xħur mir-Randomizzazzjoni
Patients at risk	Pazjenti f'riskju

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

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

Ir-riżultati dwar il-punti tat-tmiem primarji u sekondarji jidhru f'Figura 2. Is-superiorità ta' dapagliflozin fuq placebo ma ntweritx għal MACE ($p=0.172$). Il-punt tat-tmiem tal-kompost renali u l-mortalità mill-kawżi kollha għalhekk ma ġewx ittestjati bħala parti mill-proċedura ta' t-testjar konfirmsatorju.

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



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

Punt tat-tmiem kompost renali definit bhala: tnaqqis sostnut ikkonfermat ta' $\geq 40\%$ fl-eGFR sa eGFR $<60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ u/jew marda renali fl-aħħar stadju (dijalizi ≥ 90 jum jew trapjant tal-kliewi, eGFR $<15 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ sostnuta kkonfermata) u/jew mewt renali jew kardjavaskulari.

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

CI=intervall ta' kufidenza.

Nefropatija

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

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

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

Metformin

L-istudju prospettiv fejn l-individwi intgħaż lu (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul tal-kontroll intensiv tal-glukozju fid-demm fid-dijabete tat-tip 2. L-analizi tar-riżultati ta' pazjenti b'piżżejjed li ġew ittrattati b'metformin wara li d-dieta weħidha ma rnexxiet 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 weħidha (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 weħidha 12.7-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, $p=0.017$;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità b'mod ġeneral: metformin 13.5-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent imqabbel mad-dieta weħidha 20.6 avveniment/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.011$), u mqabbel mal-gruppi tal-monoterapija b'sulphonylurea flimkien mal-insulina 18.9-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent ($p=0.021$);
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, dieta weħidha 18-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-pilloli kombinati Ebymect huma kkunsidrati bijoekwivalenti għall-amministrazzjoni kongunta ta' doži 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-iż-żejjed baxxi ogħla ta' dapagliflozin fil-plażma (C_{min}).

Interazzjoni mal-ikel

L-amministrazzjoni ta' dan il-prodott mediciñali 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-plažma 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 farmakokinetici tas-sustanzi attivi individwali ta' dan il-prodott mediciñali.

Dapagliflozin

Assorbiment

Dapagliflozin kien assorbit malajr u tajjeb wara l-amministrazzjoni orali. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' dapagliflozin fil-plažma (C_{max}) generalment inkisbu fi zmien 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 kien ta' 158 ng/mL u 628 ng h/mL, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-amministrazzjoni ta' doža ta' 10 mg hija ta' 78%.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Dapagliflozin huwa metabolizzat b'mod estensiv, primarjament biex jipproduċu dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolit inattiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew metaboliti oħra jnha jikkontribwux għall-effetti tat-tnejjix 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 mogħdi ja' eliminazzjoni minuri fil-bniedem.

Eliminazzjoni

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

Linearità

L-esponiment ta' dapagliflozin żidet b'mod proporzjonat għaż-żieda fid-doža 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 specjali

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-plažma) kellhom esponenti sistemiċi medji ta' dapagliflozin ta' 32%, 60% u 87% ogħla, rispettivament, minn ta' dawk il-pazjenti bid-dijabete (diabetes mellitus) tat-tip 2 u funzjoni renali normali. It-tnejhha tal-glukożju fl-awrina fl-istat fiss f'24 siegħa kienet tiddependi hafna mill-funzjoni renali u 85, 52, 18 u 11 g ta' glukożju kuljum tnejhha 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-emodijali fuq l-esponenti ta' dapagliflozin muwiex 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 kien sa' 12% u 36% ogħla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi korrispondenti b'saħħithom bħala 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 kien 40% u 67% ogħla minn ta' korrispondenti b'saħħithom bħala kontroll, rispettivament.

Anzjani (≥ 65 sena)

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

Sess

L-AUC_{ss} medju ta' dapagliflozin fin-nisa kien stmat li huwa madwar 22 % ogħla milli fl-irġiel.

Razza

Ma kienx hemm differenzi klinikament rilevanti fl-esponenti sistemiċi bejn ir-razex bojod, suwed jew Azjatiċi.

Piż tal-ġisem

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metformin

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini fil-plažma huwa negligibbli. Metformin jitqassam fl-eritrociti. L-ogħla kwantità fid-demm huwa inqas minn dik fil-plažma u titfaċċa bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm probabbilment jirrappreżentaw kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-V_d medju kien ivarja bejn 63-276 L.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħha 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 tnixxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali apparenti hija madwar 6 sīgħat u nofs.

Popolazzjonijiet specjali

Indeboliment renali

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

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

L-amministrazzjoni ta' dapagliflozin ma' metformin

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

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

Dapagliflozin

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

Tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-amministrazzjoni diretta ta' dapagliflozin lil firien żgħar miftumin u l-esponenti indirett lejn l-ahħar 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 oħġla 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-tweliż sa 90 jum wara t-tweliż, kienu rrappurtati dilatazzjonijiet fil-pelvi u fit-tubuli renali fil-livelli kollha tad-doži; l-esponenti fil-frieh bl-inqas doža t-testjata kienu ≥ 15 -il darba tal-massimu rrakkomandat għal doži umani. Dawn is-sejbiet kienu assoċjati ma' żidiet fil-piż tal-kliewi u ma' tkabbir makroskopiku tal-kliewi f'relazzjoni mad-doža, li ġew osservati fid-doži kollha. Id-dilatazzjoni tal-pelvi u tat-tubuli renali osservati fil-frieh tal-annimali ma reġgħux 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 doži mis-6 jum tat-tqala sal-21 jum wara l-ħlas, u l-frieh ġew esposti indirettament *in utero* u waqt it-treddiġ. (Sar studju satellita biex jeżamina l-esponenti ta' dapagliflozin fil-ħalib u fil-frieh.) Ĝiet osservata żieda fl-inċidenza jew fis-severità tad-dilatazzjoni tal-pelvi renali fl-ulied adulti tal-ommijiet li ġew ittrattati, imma biss għall-ogħla doża li ġiet ittestjata (l-esponenti assoċjati materni u tal-frieh għal dapagliflozin kienu 1,415-il darba u 137 darba, rispettivament, iktar mill-valuri umani għad-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin). L-effett tossiku addizzjonali fuq l-iżvilupp kien limitat għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh f'relazzjoni mad-doża, u ġie osservat biss f'doži ta' $\geq 15 \text{ mg/kg}$ kuljum (assoċjat ma' esponenti fil-frieh li huma ≥ 29 darba iktar mill-valuri umani għad-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin). L-effett tossiku fuq l-ommijiet kien evidenti biss fl-ogħla 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 hażin osservat (NOAEL) għall-effett tossiku fuq l-iżvilupp, jiġifieri l-iktar doża baxxa li ġiet ittestjata, huwa assoċjat ma' multiplu ta' esponenti sistemiku matern li huwa madwar 19-il darba iktar mill-valur uman għad-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin.

Fi studji addizzjonali dwar l-iżvilupp embrijofetali tal-firien u tal-fniek, dapagliflozin ġie amministrat f'intervalli li jikkoinċiđu mal-perjodi maġġuri tal-organogenesi ta' kull speci. Ma ġie osservat ebda effett tossiku fuq l-ommijiet jew fuq l-iżvilupp fil-fniek fi kwalunkwe doża li ġiet ittestjata; l-oghla doża t-testjata hija assoċjata ma' multiplu ta' esponenti sistemiku ta' madwar 1,191 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin. Fil-firien, dapagliflozin la kkawża l-mewt tal-embriju u lanqas kien teratoġeniku f'esponenti sa 1,441 darba iktar mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin.

Metformin

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

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKA

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja b'rita

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)

Macrogol (3350) (E1521)

Talc (E553b)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Ebymect 5 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)

Macrogol (3350) (E1521)

Talc (E553b)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabgli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediciinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja tal-PVC/PCTFE/Alu.

Daqsijiet tal-pakkett

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediciinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-liggiex lokali.

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

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

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14-il pillola
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 pillola
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 pillola
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 pillola
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 pillola (doža waħda)
EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Novembru 2015

Data tal-aħħar tiġid: 25 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvejja

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

Prodott mediciċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata specjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċjuu r-riskju jew minħabba li jintla haq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli mikstur 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' EĆĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAċEWTIKA U KONTENUT

pillola mikstur b'rita

14-il pillola mikstur b'rita
28 pillola mikstur b'rita
56 pillola mikstur b'rita
60 pillola mikstur b'rita
60xl pillola mikstur 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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ebymect 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA -MULTIPLU****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli mikstijin 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' EČĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola mikstija b'rita

196 (2 pakketti ta' 98) pilloli mikstijin 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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ebymect 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTUNA TA' ĜEWWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EČĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

pillola mikсija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ebymect 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJI TA' DOŽA WAHDA (PERFORATI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

FOLJI (MHUX PERFORATI) – Folja ta' 10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Ebymect 5 mg/850 mg pilloli
dapagliflozin/metformin HCl

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Ebymect 5 mg/1,000 mg pilloli miksin 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' EČĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIČINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIČINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ebymect 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA -MULTIPLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĆĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAċEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ebymect 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**KARTUNA TA' ĜEWWA -****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksin b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Uzu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ebymect 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

FOLJI (MHUX PERFORATI) – Folji ta' 10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

{Simbolu ta' Xemx/Qamar}

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Ebymect u għalxiex jintuża

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

Ebymect jintuża għal tip ta' dijabete msejħha “dijabete tat-tip 2” f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena u akbar). Jekk għandek id-dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx bizzżejjed insulina jew ġismek mhuwiex kapaċi juža l-insulina li jiproduċi 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. Dan jista' jgħin ukoll biex jipprevjeni mard tal-qalb.
- Metformin jaħdem prinċipalment billi jinibixxi l-produzzjoni tal-glukosju fil-fwied.

Biex tikkura d-dijabete tat-tip 2:

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ebymect

Tiħux Ebymect

- jekk inti allergiku għal dapagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk dan l-ahħar kellek koma dijabetika.
- jekk għandek dijabet mhux ikkontrollata, b'pereżempju, ipergliemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaggel fil-piż, aċidoži lattika (ara "Riskju ta' aċidoži lattika" hawn taħt) jew ketoacidoži. Ketoacidoži hija kundizzjoni fejn sustanzi msejħha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġ fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaggel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek kundizzjonijiet li jistgħu jaggravaw il-funzjoni tal-kliewi tiegħek, bħal
 - jekk tlift ħafna ilma minn ġismek (deidrazzjoni), eż. minħabba dijarea fit-tul jew severa, jew jekk irremettejt diversi drabi wara xulxin.
 - jekk għandek infelazzjoni severa.
 - jekk għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek (xokk).
- jekk għandek marda li tista' tikkawża problemi biex id-demm jasal sal-organi tiegħek, bħal meta jkollok
 - insuffiċjenza tal-qalb
 - diffikultajiet biex tieħu n-nifs minn mard akut tal-qalb jew tal-pulmun
 - dan l-ahħar kellek attakk tal-qalb
 - problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek (xokk).
- jekk għandek xi problemi bil-fwied.
- jekk tixrob ammont kbir ta' alkohol, kemm kuljum kif ukoll minn żmien għal żmien (jekk jogħġibok ara s-sezzjoni "Ebymect u alkohol").

Tiħux din il-mediċina jekk tapplika għalik xi waħda minn dawn ta' hawn fuq.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' aċidoži lattika

Ebymect jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iż-żda serju ħafna li jissejjah aċidoži lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkun qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wieħed jiżviluppa aċidoži lattika jiżdied ukoll b'diċ-ċirkolazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taħt), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġġu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut). Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

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

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

Sintomi ta' aċidoži lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġ fl-istonku (uġiġ addominali)
- bugħawwieg fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' għeja severa
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbi tal-qalb imnaqqsa

Aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tigi ttrattata fi sptar.

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

- jekk tesperjenza telf fil-piż f'qasir żmien, thossock ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, u ġigħ fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mgħaqgħel u fil-fond, konfużjoni, nħas jew għejja mhux tas-soltu, toġħma ġelwa jew metallika f'halqek jew riħa tal-awrina jew tal-gharaq tiegħek differenti minn tas-soltu, aghmel kuntatt ma' tabib jew mal-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoaċidozi dijabetika" – problema rari iżda serja, xi kultant ta' periklu għall-hajja li jista' jkollok bid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demmin tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidozi dijabetika jista' jiżdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv tal-alkohol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew htiegħa ogħla ta' insulina minħabba kirurgija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek "dijabete tat-tip 1" għismek ma jiproduċi l-ebda insulina. Ebymect ma għandux jintuża biex jikkura din il-kundizzjoni
- jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' glukożju fid-demmin li jistgħu jagħmluk deidrat (titlef ħafna mil-likwid f'għismek). Is-sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma elenkti fis-sezzjoni 4. Ghid lit-tabib tiegħek qabel tibda tieħu din il-mediċina jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.
- jekk qed tieħu medicini biex tbaxxi l-pressjoni tad-demm (anti-ipertensivi) u għandek passat ta' pressjoni baxxa tad-demm (pressjoni baxxa). Aktar tagħrif huwa mogħti hawn taħt 'Mediċini oħra u Ebymect'.
- jekk spiss ikollok infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Din il-mediċina tista' tikkawża infezzjonijiet fl-apparat urinarju u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdillek il-kura għal xi żmien jekk tiżviluppa infezzjoni serja.

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

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiġi, sensittivitā, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew tal-parti bejn il-ġenitali u l-anus b'deni jew b'mod ġenerali thossock ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-hajja, li tissejjah faxxite nekrotizzanti tal-perinew jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut taħt il-għilda Il-kankrena ta' Fournier għandha tīgi kkurata immedjatament.

Kirurgija

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

Funzjoni tal-kliewi

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

Kura tas-saqajn

Huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarmen u li taderixxi ma' kwalunkwe parir ieħor dwar il-kura tas-saqajn mogħti mill-professionista tal-kura tas-saħħha tiegħek.

Glukożju fl-awrina

Minħabba l-mod li bih taħdem din il-mediċina, l-awrina tiegħek timmarka pożittiva għaż-żokkor sakemm iddu tieħu din il-mediċina.

Anzjani (≥ 65 sena u aktar)

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Ebymect

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

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

B'mod specjali għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tieħu mediċini li li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi).
- jekk qed tieħu xi mediċini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm bħall-insulina jew mediċina "sulphonylurea". It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibaxxi d-doža ta' dawn il-mediċini l-oħra, biex inti ma jkollokx livelli ta' zokkor fid-demm li jkunu baxxi żżejjed (ipogliċemija).
- jekk qed tieħu l-litju minħabba li Ebymect jista' jbaxxi l-ammont ta' litju fid-demm tiegħek.
- 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.
- jekk qed tuża mediċini użati biex jittrattaw l-ugħiġi u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).
- jekk qed tuża certi mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II).

Ebymect u alkohol

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

Tqala u treddiġ

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Ebymect fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jigifieri essenzjalment “mingħajr sodium”.

3. Kif għandek tieħu Ebymect

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar 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-doža rakkomandata hija ta’ pillola waħda darbtejn kuljum.

Kif tieħu din il-mediċina

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

It-tabib tiegħek jiġi jista’ jiktibek 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 mogħtija b’injezzjoni, bħall-insulina jew agonist tar-ricettur GLP-1. Ftakar biex tieħu dawn il-mediċini l-oħra jekk kif ikun qallek it-tabib. B’hekk ikollok l-ahjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

Biex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, inti xorta waħda trid issegwi dieta u tagħmel l-eżerċizzju, anki meta tkun qed tieħu din il-mediċina. Għalhekk huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju li jaġħi tiegħi. B’mod partikolari, jekk qed issegwi dieta dijabetika għall-kontroll tal-piż, kompli segwiha sakemm tibqa’ tieħu din il-mediċina.

Jekk tieħu Ebymect aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar pilloli ta’ Ebymect minn kemm suppost, tista’ taqbdek aċidoži lattika. Is-sintomi tal-aċidoži lattika jinkludu li thossox jew tkun ma tiflaħx ħafna, rimettar, uġiġ fl-istonku, bugħawwiġ, għeja sevva jew diffikultà biex tieħu n-nifs. Jekk jiġi hekk, jista’ jkollok bżonn kura immedjata l-isptar, billi l-aċidoži lattika tista’ twassal għal koma. Ieqaf tieħu din il-mediċina immedjatamente u kkuntattja tabib jew lill-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2). Hu l-kaxxa tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tieħu Ebymect

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

Jekk tieqaf tieħu Ebymect

Tiqafx tieħu 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Waqqaf Ebymect u kellem tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji jew potenzjalment serji bħal:

- **Aċidozi lattika**, tidher b'mod rari ħafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 persuna). Ebymect jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjah aċidozi lattika (ara sezzjoni 2 “Twissijiet u prekawzjonijiet”). Jekk jiġri dan, inti **trid tieqaf tiehu Ebymect u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidozi lattika tista' twassal għal koma.

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

- **Ketoaċidozi dijabetika**, li rari tidher (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000 Dawn huma s-sinjali ta' ketoaċidozi dijabetika (ara wkoll sezzjoni 2 “Twissijiet u prekawzjonijiet”):
 - żieda fil-livelli ta' “korpi ketone” fl-awrina jew fid-demm tiegħek
 - telf fil-piż f'qasir żmien
 - thossox ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
 - uġiġi fl-istonku
 - għatx eċċessiv
 - nifs mghagġel u fil-fond
 - konfużjoni
 - ngħas jew għejja mhux tas-soltu
 - riħa ġelwa fin-nifs tiegħek, toġħma ġelwa jew metallika f'halqek jew riħa tal-awrina jew tal-ġħaraq tiegħek differenti minn tas-soltu.

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

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

Tkomplix tiehu Ebymect u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju bħal:

- **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)
 - uġiġi f'dahrek jew f'genbek.

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

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

- **Livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipogliċemija)**, li huma komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) - meta tkun qed tieħu din il-mediciña ma' sulphonylurea jew mediciċini oħra li jbaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek, bħall-insulina

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

- roghda, għaraq, ansjetà, taħbi mgħaġġel tal-qalb
- ġuħi, uġiġi ta' ras, bidla fil-vista

- bidla fil-burdata tiegħek jew thossok imħawwad/imħawwdha.
It-tabib tiegħek jgħidlek kif għandek tikkura l-livelli baxxi ta' zokkor fid-demm u x'għandek tagħmel jekk ikkollok xi wieħed mis-sinjali ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:

Komuni ħafna

- nawsja, rimettar
- dijarea jew ugħiġ fl-istonku
- telf tal-apptit

Komuni

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew tal-vagina (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, nixxija jew riħa mhux normali)
- ugħiġ fid-dahar
- tagħmel aktar awrina mis-soltu jew tkhoss il-bżonn li tagħmel l-awrina aktar ta' spiss
- tibdil fl-ammont ta' kolesterol jew xaħmijiet fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- židiet fl-ammont ta' ċelloli ħumor tad-demm fid-demm tiegħek (jirriżulta fit-testijiet)
- tnaqqis fit-tnejħhija tal-kreatinina mill-kliewi (kif muri fit-testijiet) fil-bidu tal-kura
- tibdil fit-togħma
- sturdament
- raxx
- livelli mnaqqsa jew baxxi ta' vitamina B₁₂ fid-demm (is-sintomi jistgħu jinkludu għeja kbira (għejja), ugħiġ jew ħmura fl-ilsien (glossite), sensazzjoni ta' tingiż (parestesija) jew ġilda pallida jew safra). It-tabib tiegħek jista' jordnalek xi testijiet biex jiskopri l-kawża tas-sintomi tiegħek għaliex xi wħud minn dawn jistgħu wkoll ikunu kkawżati mid-dijabete jew minħabba problemi tas-saħħha oħra mhux relatati.

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

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

Rari ħafna

- abnormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, infjammazzjoni fil-fwied (epatite)
- ħmura fil-ġilda (eritema), ħakk jew raxx li jgħiegħlekk thokk (ħorriqja)
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulo-interstizjali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Ebymect

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 ghall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiċċi Ebymect

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

Kif jidher Ebymect u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje

L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, S. A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel.: +351 22 986 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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