

ANNEX I

SOMMARJU TAL KARATTERISTIČI TAL PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola ovali, ta' lewn abjad fl-isfar, mżaqqa fuq żewġ naħat, miksija b'rita, imnaqqxa b'"S5" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "850" fuq in-naħa l-oħra (tul tal-pillola: 19.2 mm, wisa' tal-pillola: 9.4 mm).

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Pilloli ovali, ta' lewn isfar fil-kannella, mżaqqa fuq żewġ naħat, miksija b'rita, imnaqqxa b'"S5" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "1000" fuq in-naħa l-oħra (tul tal-pillola: 21.1 mm, wisa' tal-pillola: 9.7 mm).

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola ovali, ta' lewn abjad fir-roża, mżaqqa fuq żewġ naħat, miksija b'rita, imnaqqxa b'"S12" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "850" fuq in-naħa l-oħra (tul tal-pillola: 19.2 mm, wisa' tal-pillola: 9.4 mm).

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Pilloli ovali, ta' lewn vjola fil-kannella skur, mżaqqa fuq żewġ naħat, miksija b'rita, imnaqqxa b'"S12" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "1000" fuq in-naħa l-oħra (tul tal-pillola: 21.1 mm, wisa' tal-pillola: 9.7 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Synjardy huwa indikat għat-trattament ta' adulti bid-dijabete mellitus ta' tip 2 mad-dieta u l-eżerċizzju

- f'pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tal-dijabete f'pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed b'metformin u dawn il-prodotti mediċinali
- f'pazjenti li diġà qed jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin bħala pilloli separati.

Għal riżultati ta' studju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, l-effetti fuq il-kontroll glicemiku u l-avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati, ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Id-doża għandha tkun skont l-individwu fuq il-baži tal-kors attwali tal-pazjent, l-effettività, u t-tollerabilità tad-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 10 mg jew 25 mg ta' empagliflozin, filwaqt li ma għandhiex tinqabeż id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' metformin.

F'pazjenti li d-dijabete tagħhom mhix ikkontrollata biżżejjed b'monoterapija tal-metformin jew metformin flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete

F'pazjenti li d-dijabete tagħhom mhix ikkontrollata biżżejjed b'metformin waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' Synjardy għandha tkun ta' empagliflozin 5 mg darbtejn kuljum (doża ta' kuljum ta' 10 mg) u d-doża ta' metformin simili għal dik li diġà qed jiehdu. F'pazjenti li jittolleraw doża totali ta' kuljum ta' empagliflozin 10 mg u jeħtieġu kontroll glicemiku aktar strett, id-doża tista' tiżdied għal doża totali ta' kuljum ta' empagliflozin 25 mg.

Meta Synjardy jintuza flimkien ma' sulphonylurea u/jew mal-insulina, doża iktar baxxa ta' sulphonylurea u/jew tal-insulina tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Għal pazjenti li se jaqilbu minn pilloli separati ta' empagliflozin u metformin

Pazjenti li jkunu se jaqilbu minn pilloli separati ta' empagliflozin (doża totali ta' kuljum ta' 10 mg jew 25 mg) u metformin għal Synjardy għandhom jingħataw l-istess doża ta' kuljum ta' empagliflozin u metformin li jkunu qed jiehdu diġà jew l-eqreb doża terapewtikament adegwata ta' metformin.

Għad-doži differenti ta' metformin, Synjardy huwa disponibbli f' doži differenti ta' 5 mg empagliflozin flimkien ma' 850 mg metformin hydrochloride, 5 mg empagliflozin flimkien ma' 1,000 mg metformin hydrochloride, 12.5 mg empagliflozin flimkien ma' 850 mg metformin hydrochloride, u 12.5 mg empagliflozin flimkien ma' 1,000 mg metformin hydrochloride.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Synjardy, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

Tabella 1: Pożoloġija għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	Id-doża massima ta' kuljum hija 25 mg.
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Empagliflozin ma għandux jinbeda. Id-doża għandha tiġi aġġustata għal jew għandha tinzamm għal doża massima ta' kuljum ta' 10 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqsnofs id-doża massima.	Empagliflozin mhuwiex rakkomandat.
<30	Metformin huwa kontraindikant	Empagliflozin mhuwiex rakkomandat.

Indeboliment tal-fwied

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuza f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Anzjani

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni, tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied se jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja glicemika ta' empagliflozin. Minhabba li metformin jitneħħa mill-kliewi u huwa aktar probabbli li pazjenti anzjani jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, Synjardy għandu jintuza b'kawtela f'dawn il-pazjenti. Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa meħtieġ sabiex tiġi evitata l-aċidożi lattika assoċjata ma' metformin, b'mod partikolari f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). F'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar, riskju oghla għal żvojtari ta' volum għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'pazjenti li għandhom 85 sena jew aktar, mhux rakkomandat li tinbeda terapija f'din il-popolazzjoni b'empagliflozin minhabba l-esperjenza terapewtika limitata (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Synjardy fit-tfal u adolexxenti li għandhom minn 0 sa 18-il sena ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli

Metodu ta' kif għandu jingħata

Synjardy għandu jittiehed darbtejn kuljum mal-ikel sabiex jonqsu r-reazzjonijiet avversi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin. Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu bid-dieta tagħhom b'distribuzzjoni xierqa tat-teħid ta' karboidrati matul il-ġurnata. Pazjenti b'piż żejjed għandhom ikomplu bid-dieta tagħhom bil-kalorji ristretti.

Jekk wieħed jinsa jieħu doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. Madankollu, doża doppja m'għandhiex tittiehed fl-istess ħin. F'dak il-każ, id-doża li tintesa' għandha tinqabeż.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika)
- Prekoma dijabetika.
- Insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 ml/min).
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-potenzjal li jbiddu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni severa, kollass.

- Marda li tista' tikkawża nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (b'mod speċjali marda akuta, jew aggravament ta' marda kronika) bħal: insuffiċjenza kardijaka mhux kumpensata, insuffiċjenza respiratorja, infart mijokardijaku reċenti, u xokk.
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Synjardy m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1.

Ketoaċidosi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoaċidosi dijabetika (DKA, *diabetic ketoacidosis*) inklużi każijiet ta' periklu għall-ħajja, ġew irrapportati minn provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti kkurati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż empagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-glukożju fid-demm, inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhux magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ f'dożi oġhla ta' empagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidosi dijabetika jrid jitqies fil-każ ta' sintomi mhux tipiċi bħal nawsja, rimettar, anoressija, uġiġh addominali, għatx kbir, diffikultà fit-tehid tan-nifs, konfużjoni, gheja mhux tas-soltu jew ngħas. Pazjenti għandhom jiġu vvalutati għall-ketoaċidosi minnufih jekk isehħu dawn is-sintomi, irrispettivament mil-livell ta' glukożju fid-demm.

F'pazjenti fejn hija suspettata jew dijanjostikata DKA, il-kura b'empagliflozin għandha titwaqqaf minnufih.

Il-kura trid titwaqqaf f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal proċeduri maġġuri kirurġiċi jew għal mard mediku serju u akut. Fiż-żewġ każijiet, il-kura b'empagliflozin tista' titkompla meta l-kundizzjoni tal-pazjent terġa' tkun stabbli.

Qabel tibda l-kura b'empagliflozin, il-fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu joħolqu predispożizzjoni għall-ketoaċidosi għandhom jitqiesu.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' DKA jinkludu pazjenti b'riżerva baxxa tal-funzjoni taċ-ċelloli beta (eż. pazjenti b'dijabete tata' Tip 2 b'għadd baxx ta' peptidi C jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal tehid limitat tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li d-dożi tal-insulina tagħhom jonqsu u pazjenti b'żieda fil-ħtiġijiet ta' insulina minħabba mard mediku akut, kirurġija jew abbuż ta' alkoħol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid tal-kura b'inibituri ta' SGLT2 f'pazjenti b'DKA preċedenti waqt li jkunu fuq kura b'inibituri ta' SGLT-2 mhux rakkomandat, sakemm ma jiġix identifikat u solvut fattur ta' preċipitazzjoni ovvju ieħor.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 1 ma ġewx stabbiliti u empagliflozin ma għandux jintuża għall-kura ta' pazjenti b'dijabete ta' tip 1. Tagħrif limitat minn provi kliniċi jissuġġerixxu li d-DKA sseħħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete ta' tip 1 jiġu kkurati b'inibituri ta' SGLT2.

Aċidożi lattika

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

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

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

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

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR <30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni tal-qalb

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb huma f'riskju oġġla ta' nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti u ta' insuffiċjenza tal-kliewi. F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika stabbli, Synjardy jista' jintuża filwaqt li jitwettaq monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-qalb u tal-kliewi. Għal pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb akuta u mhux stabbli, Synjardy mhuwiex rakkomandat minħabba l-komponent ta' metformin (ara sezzjoni 4.3).

Ħsara fil-fwied

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' ħsara fil-fwied fi provi kliniċi. Ma gietx stabbilita relazzjoni kawżali bejn empagliflozin u l-ħsara fil-fwied.

Kirurgija

Metformin għandu jitwaqqaf fil-ħin ta' kirurgija taħt anestesija generali, 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 giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

Riskju ta' żvojtjar tal-volum

Abbażi tal-mod ta' azzjoni tal-impedituri ta' SGLT2, dijuresi osmotika li takkompanja glukosurja terapewtika tista' twassal għal tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem ikkaġunat minn empagliflozin, jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti li għandhom mard kardjovaskulari magħruf, pazjenti li jkunu qed jieħdu kura kontra l-pressjoni għolja u jkollhom storja medika ta' pressjoni baxxa jew pazjenti li għandhom 75 sena u aktar.

F'każ ta' kondizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-fluwidu (eż. mard gastro-intestinali), monitora attent tal-istat tal-volum (eż. eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demem, testijiet tal-laboratorju li jinkludu ematokrit) u l-elettroliti huwa rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Synjardy. Waqfien temporanju tat-trattament b' Synjardy għandu jiġi kkonsidrat sakemm it-telf ta' fluwidu jiġi kkoreġut.

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

F'gabra ta' provi double-blind ikkontrollati bi placebo ta' 18 sa 24 ġimgħa, il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bħala avveniment avvers kienet simili f'pazjenti kkurati b'empagliflozin 10 mg fuq terapija fl-isfond ta' metformin mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo jew b'empagliflozin 25 mg fuq terapija fl-isfond ta' metformin (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet kkumplikati tal-passaġġ urinarju (inkluż infezzjonijiet serji tal-passaġġ urinarju, pijelonefrite jew urosepsis) ġiet osservata bi frekwenza simili f'pazjenti kkurati b'empagliflozin meta mqabbel ma' placebo. Madanakollu, interruzzjoni temporanja tal-kura għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti b'infezzjonijiet kkumplikati tal-passaġġ urinarju.

Amputazzjonijiet ta' parti t'isfel tar-riglejn

Ġiet osservata żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni ta' parti t'isfel tar-riglejn (primarjament tas-saba' l-kbir tas-saqajn) fi studji kliniċi fit-tul li għadhom għaddejnin b'inibitur SGLT2 iehor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixxi effett ta' klassi. Bħal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li l-pazjenti jingħataw pariri dwar il-kura preventiva ta' rutina tas-saqajn.

Ematokrit għoli

Bit-trattament ta' empagliflozin ġiet osservata żieda fl-ematokrit (ara sezzjoni 4.8).

Anzjani

L-effett ta' empagliflozin fuq l-eliminazzjoni tal-glukosju bl-awrina huwa assoċjat ma' dijuresi osmotika, li jista' jaffettwa l-istat ta' idratazzjoni. Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' żvojtjar ta' volum. Għalhekk għandha tingħata attenzjoni speċjali għat-teħid tal-volum tagħhom fil-każ ta' għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jista' jwassal għal żvojtjar tal-volum (eż. dijuretiki, inibituri tal-ACE). L-esperjenza terapewtika f'pazjenti li għandhom 85 sena jew aktar hija limitata. Mhux rakkomandat li tinbeda kura b'empagliflozin f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Falliment kardijaku

L-esperjenza tal-klassi I-II tan-New York Heart Association hija ristretta, u m'hemmx esperjenza fi studji kliniċi b'empagliflozin fi klassi III-IV ta' NYHA. Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, 10.1% tal-pazjenti ġew irrapportati b'falliment kardijaku fil-linja bażi. It-tnaqqis ta' mewta kardjovaskulari f'dawn il-pazjenti kien konsistenti mal-popolazzjoni tal-istudju ingenerali.

Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni, pazjenti li jkunu qed jieħdu Synjardy ser jittestjaw pożittivi għal glukosju fl-awrina tagħhom.

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

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

Ma twestaq l-ebda studju ta' interazzjoni għal Synjardy. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu t-tagħrif disponibbli fuq is-sustanzi attivi individwali.

Empagliflozin

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

Synjardy fih empagliflozin u jista' jżid l-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretici loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Insulina u sekretagogi tal-insulina

L-insulina u sekretagogi tal-insulina, bħal sulphonylureas, jistgħu jgħollu r-riskju ta' ipoglicemija. Għalhekk, doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagog tal-insulina, għandha mnejn tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta tintuża ma' empagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq empagliflozin

Dejta *in vitro* tissuġerixxi li r-rotta prinċipali ta' metabolizmu ta' empagliflozin fil-bniedem hi glukuronidazzjoni permezz ta' uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, u UGT2B7. Empagliflozin huwa sottostrat tat-trasportaturi tat-teħid uman OAT3, OATP1B1, u OATP1B3, imma mhux OAT1 u OCT2. Empagliflozin huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein).

L-għoti kongunt ta' empagliflozin ma' probenecid, impeditur ta' enzimi UGT u OAT3, irriżulta f'żieda ta' 26% fl-ogħla koncentrazzjonijiet ta' empagliflozin fil-plażma (C_{max}) u żieda ta' 53% fl-erja ta' taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni mal-ħin (AUC). Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

L-effett ta' induzzjoni ta' UGT fuq empagliflozin ma ġiex studjat. L-għoti flimkien ma' indutturi tal-enzimi UGT għandu jiġi evitat minhabba r-riskju potenzjali ta' tnaqqis fl-effikaċja.

Studju ta' interazzjoni ma' gemfibrozil, impeditur *in vitro* tat-trasportaturi OAT3 u OATP1B1/1B3, wera li C_{max} ta' empagliflozin żdied bi 15% u l-AUC żdied b'59% wara l-għoti flimkien. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

L-impediment tat-trasportaturi OATP1B1/1B3 bl-għoti flimkien ma' rifampicin irriżulta f'żieda ta' 75% fis- C_{max} u żieda ta' 35% fl-AUC ta' empagliflozin. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

L-esponiment ta' empagliflozin kien simili bi jew mingħajr l-għoti kongunt ma' verapamil, impeditur ta' P-gp, li jindika li l-impediment ta' P-gp m'għandux effett klinikament rilevanti fuq empagliflozin.

Studji ta' interazzjoni jissuġġerixxu li l-farmakokinetika ta' empagliflozin ma kinitx influwenzata bl-għoti flimkien ma' metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide u hydrochlorthiazide.

Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Mill-istudji *in vitro*, empagliflozin ma jimpedixxi, jinattivax, jew jinduċi isoformi ta' CYP450. Empagliflozin ma jimpedixxi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, jew UGT2B7. Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra li jinvolvu isoformi maġġuri ta' CYP450 u UGT ma' empagliflozin u sottostrati ta' dawn l-enzimi mogħtija fl-istess hin huma għalhekk improbabbli.

Empagliflozin ma jimpedixxi P-gp f'dozi terapewtiċi. Abbażi ta' studji *in vitro*, empagliflozin hu kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' mediċini li huma sottostrati ta' P-gp. L-għoti fl-istess waqt ta' digoxin, sottostrat ta' P-gp, ma' empagliflozin irriżulta f'żieda ta' 6% fl-AUC u ta' 14% żieda fC_{max} ta' digoxin. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

Empagliflozin ma jimpedixxi it-trasportaturi tat-teħid uman bħal OAT3, OATP1B1, u OATP1B3 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet tal-plażma klinikament rilevanti u, bħala tali, interazzjonijiet bejn mediċina u oħra b'sottostrati ta' dawn it-trasportaturi tat-teħid huma kkunsidrati improbabbli.

Studji ta' interazzjoni li saru fuq voluntiera b'saħħithom jissuġġerixxu li empagliflozin ma kellux effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretiki u kontraċettivi orali.

Metformin

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Prodotti mediċinali katjonici

Sustanzi katjonici li jitneħħew permezz ta' sekrezzjoni tubulari tal-fwied (eż. cimetidine) jistgħu jinteraġġixxu ma' metformin billi jikkompetu għal sistemi ta' trasport tubulari tal-fwied komuni.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Synjardy irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-għdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

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

Glukokortikoidi (li jingħataw permezz ta' rotot sistemiċi u lokali) agonisti beta-2, u diuretiki, għandhom attività iperglikemika intrinsika. Il-pazjent għandu jigi infurmat dwar dan, u għandu jitwettaq monitoraġġ iktar frekwenti tal-livell tal-glucose fid-demm, b'mod speċjali fil-bidu tal-kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk ikun meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali antiiperglicemiku għandha tigi aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-ieħor u meta jitwaqqaf.

Insulina u sekretagogi tal-insulina

L-insulina u sekretagogi tal-insulina, bħal sulphonylureas, jistgħu jgħollu r-riskju ta' ipoglicemija. Għalhekk, doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagog tal-insulina, għandha mnejn tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta tintuża ma' metformin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' dan il-prodott mediċinali jew empagliflozin f'nisa tqal. Studji fuq l-animali wrew li empagliflozin jgħaddi mis-sekonda waqt l-aħħar perijodu tat-tqala f'ammonti limitati hafna imma ma jindikawx effetti diretti jew indiretti li jistgħu jkunu ta' ħsara fir-rigward ta' żvilupp embrijoniku bikri. Madanakollu, studji f'animali wrew effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Dejta limitata tissuggerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhuwiex assoċjat ma' riskju miżjud ta' malformazzjonijiet kongenitali. Studji f'animali bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin jew b'metformin waħdu wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'dożi aktar għoljin ta' metformin waħdu (ara sezzjoni 5.3).

Meta pazjenta tippjana li tinqabad tqila, u matul it-tqala, huwa rakkomandat li d-dijabete ma tiġix ikkurata b'dan il-prodott mediċinali, u minflok tista' tintuża l-insulina biex iżżomm il-livelli ta' glukosju fid-demm viċin kemm jista' jkun tan-normal, u tnaqqas ir-riskju ta' malformazzjonijiet tal-fetu assoċjati ma' livelli mhux normali ta' glukosju fid-demm.

Treddigh

Metformin huwa eliminat fil-ħalib tas-sider uman. Ma ntwera l-ebda effett fuq trabi li għadhom jitwiieldu u ftit akbar li qegħdin jiġu mreddgħin minn nisa li ħadu l-kura. M'hemmx tagħrif disponibbli dwar l-eliminazzjoni ta' empagliflozin fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta disponibbli mill-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' empagliflozin u metformin fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li għadha titwieled u ftit akbar ma jistax jiġi eskluż.

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

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertilità fil-bniedem b'dan il-prodott mediċinali jew empagliflozin. Studji f'animali b'empagliflozin u metformin ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Synjardy għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti għandhom jiġu avżati biex jieħdu prekawzjonijiet sabiex tiġi evitata ipoglicemija waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni, b'mod partikolari meta Synjardy jintuża flimkien ma' sulphonylurea u/jew l-insulina.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Total ta' 12,245 pazjent b'dijabete ta' tip 2 kienu kkurati fl-istudji kliniċi sabiex tiġi evalwata s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin, li minnhom 8,199 pazjent kienu kkurati b'empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin jew waħdu jew flimkien ma' sulphonylurea, pioglitazone, jew insulina.

Provi double blinded ikkontrollati bi placebo ta' 18 sa 24 ġimgħa ta' espożizzjoni inkludew 3,456 pazjent, li minnhom 1,271 kienu kkurati b'empagliflozin 10 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u 1,259 b'empagliflozin 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. L-avvenimenti avversi rapportati l-aktar frekwentament fi provi kliniċi kienu l-ipoglicemija flimkien mal-insulina u/jew sulphonylurea, infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju, infezzjonijiet tal-passaġġ ġenitali u zieda fil-mogħdija tal-awrina.(ara d-deskrizzjoni ta' effetti sekondarji magħżula). L-ebda reazzjoni avversa ma ġiet identifikata fil-provi kliniċi b'empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin imqabbla mal-effetti sekondarji tal-komponenti uniċi.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), jew rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rapportati fi studji kkontrollati bi placebo.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Monilijasi vaginali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra ^{1, 2} Infezzjoni tal-passaġġ urinarju ^{1, 2}			
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina) ¹	Għatx ²		Ketoacidosi ^a Dijabetika ^b	Acidożi lattika ³ Defiċjenza ta' vitamina B12 ^{3, 4}
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-togħma ³			
<i>Disturbi vaskulari</i>			Żvojtartal-volum ^{1, 2}		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastro-intestinali ^{3, 5}				
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ³ Epatite ³
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Hakk (ġeneralizzat) ^{2, 3}			Eritema ³ Urtikarja ³
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mogħdija tal-awrina ^{1, 2}	Disurja ²		
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-lipidi tas-serum ^{2, 6}	Żieda fil-krejinina fid-demm/ Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari ¹ Żieda fl-ematokrit ^{2, d}		

¹ Ara s-sottosezzjonijiet hawn taħt għal aktar taġġir

² Reazzjonijiet avversi identifikati tal-monoterapija b'empagliflozin

³ Reazzjonijiet avversi identifikati tal-monoterapija b'metformin

⁴ Il-kura fit-tul b'metformin kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment ta' vitamina B12 li jista' jirriżulta, f'każijiet rari hafna, f'defiċjenza klinikament sinifikanti ta' vitamina B12 (eż. enemija megaloblastika)

⁵ Sintomi gastro-intestinali bħal nawseja, rimettar, dijarea, uġiġh ta' żaqq u nuqqas ta' aptit isehhu l-aktar frekwenti matul il-bidu tal-kura u jissolvew spontanjament fil-maġġoranza tal-każijiet.

^a derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

^b ara sezzjoni 4.4

^c Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal empagliflozin 10 mg u 25 mg meta mqabbla ma' plaċebo, rispettivament, kienu l-kolesterol totali 5.0% u 5.2% meta mqabbla ma' 3.7%; HDL-kolesterol 4.6% u 2.7% meta mqabbla ma' -0.5%; LDL-kolesterol 9.1% u 8.7% meta mqabbla ma' 7.8%; trigliċeridi 5.4% u 10.8% meta mqabbla ma' 12.1%.

^d Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 3.6% u 4.0% għal empagliflozin 10 mg u 25 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0% għal plaċebo. Fl-istudju EMPA-REG Outcome, il-valuri tal-ematokrit irritornaw lejn il-valuri tal-linja bażi wara perjodu ta' follow-up ta' 30 jum wara l-waqfien tat-trattament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ipoglicemija

Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija fl-isfond fl-istudji rispettivi u kienet simili għal empagliflozin u plaċebo bħala terapija aġġuntiva ma' metformin, bħala terapija aġġuntiva għal linagliptin u metformin, għall-kombinazzjoni ta' empagliflozin ma' metformin f'pazjenti li qatt ma nġhataw kura qabel mqabbla ma' daww ikkurati b'empagliflozin u metformin bħala komponenti individwali, u bħala żieda ma' terapija ta' kura standard. Żieda fil-frekwenza kienet innutata meta empagliflozin inġhata bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, plaċebo: 8.4%) u bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u insulina (empagliflozin 10 mg: 31.3%, empagliflozin 25 mg: 36.2%, plaċebo 34.7%).

Ipoglicemija maġġuri (kazijiet li jeħtieġu l-ġhajjnuna)

Il-frekwenza globali ta' pazjenti b'avvenimenti ipoglicemiċi maġġuri kienet baxxa (< 1%) u simili għal empagliflozin u plaċebo bħala terapija aġġuntiva ma' metformin, u għall-kombinazzjoni ta' empagliflozin ma' metformin f'pazjenti li qatt ma nġhataw kura qabel mqabbla ma' daww ikkurati b'empagliflozin u metformin bħala komponenti individwali, u bħala żieda ma' terapija ta' kura standard. Avvenimenti ipoglicemiċi maġġuri seħħew f'0.5%, 0% u 0.5% tal-pazjenti kkurati b'empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg u plaċebo meta mogħtija bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u insulina, rispettivament. L-ebda pazjent ma kellu avveniment ipoglikemiku maġġuri fil-kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea u bħala terapija aġġuntiva għal linagliptin u metformin.

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rrapportata bħala avveniment avvers kienet oġhla f'pazjenti li nġhataw empagliflozin 10 mg (8.8%) mqabbla ma' empagliflozin 25 mg (6.6%) jew plaċebo (7.8%). Bħal fil-każ ta' plaċebo, infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rrapportata bi frekwenza akbar għal empagliflozin f'pazjenti bi storja medika ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikorrenti tal-passaġġ urinarju. L-intensità (ħafifa, moderata, severa) tal-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienet simili għall-plaċebo. Avvenimenti ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienu rrapportati l-aktar frekwenti għal empagliflozin 10 mg imqabbel ma' plaċebo f'pazjenti nisa, iżda mhux għal empagliflozin 25 mg. Il-frekwenzi ta' infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienu baxxi għal pazjenti rġiel u kienu bbilancjati fuq il-gruppi ta' kura.

Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra^a

Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali oħra kienu rrapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti kkurati b'empagliflozin 10 mg (4.0%) u empagliflozin 25 mg (3.9%) imqabbla ma' plaċebo (1.3%), u kienu rrapportati bi frekwenza akbar għal empagliflozin mqabbel ma' plaċebo f'pazjenti nisa. Id-differenza fil-frekwenza kienet inqas evidenti fl-irġiel. L-infezzjonijiet fil-passaġġ ġenitali kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità, l-ebda minnhom severi.

Żieda fil-mgħodija tal-awrina

Kif mistenni mill-mekkanizmu ta' azzjoni, żieda fil-mogħdija tal-awrina (kif ivvalutata mit-tfittxija ta' PT inkluż pollakijurja, polijurja u nokturja) kienet osservata bi frekwenza ogħla f'pazjenti kkurati b'metformin li ngħataw empagliflozin 10 mg (3.0%) u empagliflozin 25 mg (2.9%) meta mqabbla ma' placebo (1.4%) bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. Iż-żieda fil-mgħodija tal-awrina kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet paragonabbli bejn placebo u empagliflozin (< 1%).

Żvojtjar tal-volum

Il-frekwenza globali ta' żvojtjar ta' volum (li jinkludi t-termini determinati minn qabel ta' pressjoni tad-demem (ambulatorja) mnaqsa, pressjoni tad-demem sistolika mnaqsa, deidratazzjoni, pressjoni baxxa, ipovolemja, pressjoni baxxa meta tqum minn pożizzjoni ta' serħan u sinkope) f'pazjenti kkurati b'metformin li ngħataw empagliflozin kienet baxxa: 0.6% għal empagliflozin 10 mg, 0.3% għal empagliflozin 25 mg u 0.1% għal placebo. L-effett ta' empagliflozin fuq l-eliminazzjoni tal-glukosju bl-awrina huwa assoċjat ma' dijuresi osmotika, li tista' taffettwa l-istat ta' idratazzjoni ta' pazjenti li għandhom 75 sena u ikbar. F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, l-avvenimenti ta' żvojtjar ta' volum kienu rrapportati f'pazjent wieħed ikkurat b'empagliflozin 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin.

Żieda fil-krejinina fid-demem/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari

Il-frekwenza globali ta' pazjenti b'żieda fil-krejinina fid-demem u tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari kienet simili bejn empagliflozin u placebo bħala terapija aġġuntiva għal metformin (żieda fil-krejinina fid-demem: empagliflozin 10 mg 0.5%, empagliflozin 25 mg 0.1%, placebo 0.4%; tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari: empagliflozin 10 mg 0.1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0.2%).

Iż-żidiet inizjali fil-krejinina u t-tnaqqis inizjali fir-rati ta' filtrazzjoni glomerulari stmati f'pazjenti ebo 0.3%). ttrattati b'empagliflozin bħala terapija aġġuntiva għal metformin kienu ġeneralment tranżitorji matul it-ttrattament kontinwu jew riversibbli wara t-twaqqif tal-medicina tat-ttrattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Empagliflozin

Fi studji kliniċi kkontrollati, doži waħdanin ta' sa 800 mg empagliflozin (ekwivalenti għal 32 darba l-ogħla doża rakkomandata ta' kuljum) f'voluntiera b'saħħithom u doži multipli ta' kuljum ta' sa 100 mg empagliflozin (ekwivalenti għal 4 darbiet l-ogħla doża rakkomandata ta' kuljum) f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 ma wrew l-ebda tossiċità. Empagliflozin żied l-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina li wassal għal żieda fil-volum ta' awrina. Iż-żieda osservata fil-volum ta' awrina ma kinetx dipendenti fuq id-doża u m'għandhiex valur kliniku. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 800 mg fil-bnedmin.

Metformin

L-ipoglicemija ma kinitx irrapportata f'doži ta' metformin ta' sa 85 g, għalkemm kien hemm każijiet fejn sehhet aċidoži lattika f'ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva ħafna ta' metformin jew ir-riskji konkomitanti jistgħu jwasslu għal aċidoži lattika. L-aċidoži lattika hija emergenza medika u trid tiġi kkurata l-isptar.

Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jinbada kif jixraq skont l-istat kliniku tal-pazjent. Il-metodu l-aktar effettiv biex jitnehhew il-lactate u l-metformin hija l-emodijalisi. It-tnehhija ta' empagliflozin bl-emodijalisi ma gietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw kontra d-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu l-livelli tal-glucose fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD20

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Synjardy jikkombina żewġ prodotti mediċinali antiiperglicemiċi li għandhom mekkaniżmi ta' kontroll kumplimentari biex itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2: empagliflozin, impeditur tal-kotrasportatur 2 tas-sodju-glukosju, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi biguanide.

Empagliflozin

Empagliflozin huwa impeditur riversibbli, qawwi ħafna (IC_{50} ta' 1.3 nmol) kompettitiv u silettiv ta' SGLT2. Empagliflozin ma jimpedixxix trasportaturi oħra tal-glukosju li huma importanti għat-trasport tal-glukosju għal got-tessuti periferali u huwa 5,000 darba aktar silettiv għal SGLT2 kontra SGLT1, it-trasportatur ewlieni responsabbli għall-assorbiment ta' glukosju fl-imsaren. SGLT2 jesprimi ruħu sew fil-kliwi, filwaqt li f'tessuti oħra jew huwa nieqes jew jinstab ftit li xejn. Huwa responsabbli, bħala t-trasportatur predominanti, għar-riassorbiment ta' glukosju mill-filtrat glomerulari lura għal goċ-ċirkolazzjoni. F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u iperglicemija, ammont ogħla ta' glukosju jiġi ffiltrat u assorbit lura.

Empagliflozin itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid ta' glukosju fil-kliwi. L-ammont ta' glukosju li jitneħħa mill-kliwi permezz ta' dan il-mekkaniżmu huwa dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' glukosju fid-demm u GFR. L-impediment ta' SGLT2 f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u iperglicemija jwassal għal eliminazzjoni eċċessiva ta' glukosju fl-awrina. Barra minn hekk, il-bidu ta' empagliflozin iżid l-eskrezzjoni tas-sodium li jirriżulta f'dijuresi osmotika u volum intravaskulari mnaqqas.

F'pazjenti b'dijabete ta' tip 2, l-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina żdiedet immedjatament wara l-ewwel doża ta' empagliflozin u hija kontinwa fuq intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa. Iż-żieda fl-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina kienet stabbli fl-aħħar tal-perijodu ta' trattament ta' 4 ġimgħat, b'medja ta' madwar 78 g/jum b'empagliflozin 25 mg. L-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina rriżultat fi tnaqqis immedjat fil-livelli ta' glukosju fil-plażma f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

Empagliflozin itejjeb kemm il-livelli ta' glukosju fil-plażma fis-sawm u anke wara iklja. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' empagliflozin huwa indipendenti mill-funzjoni taċ-ċelluli beta u r-rotta tal-insulina u dan jikkontribwixxi għal riskju baxx ta' ipoglicemija. Kien innotat titjib fil-markaturi sostituti tal-funzjoni taċ-ċelluli beta li jinkludu l-Mudell Omeostatiku ta' Assessjar ($HOMA-\beta$ - Homeostasis Model Assessment-B). Barra minn hekk, l-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina jqaqqal telf kalorifiku li hu assoċjat ma telf fix-xaħam tal-ġisem u tnaqqis fil-piż tal-ġisem. Il-glukosurja osservata b'empagliflozin hi akkumpanjata b'dijuresi ħafifa li tista' tikkontribwixxi għal tnaqqis sostnut u moderat fil-pessjoni tad-demm. Il-glukosurja, in-natrijuresi u d-dijuresi osmotika osservati b'empagliflozin jistgħu jikkontribwixxu għat-titjib fir-riżultati kardjovaskulari.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti antiiperglicemiċi, li jbaxxi kemm il-livell tal-glukosju basali kif ukoll dak ta' wara l-ikel fil-plażma. Dan ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina u għalhekk ma jgħallix ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' 3 mekkaniżmi:

- inaqas il-produzzjoni ta' glukosju tal-fwied billi jimpedixxi l-glukoneogenezi u l-glikoġenolisi,
- fil-muskoli, billi jżid is-sensittività għall-insulina, itejjeb it-tehid u l-użu tal-glukosju periferali,
- u jdewwem l-assorbiment tal-glukosju intestinali.

Metformin jstimula s-sintesi tal-glikoġeni intracellulari billi jaġixxu fuq is-synthase tal-glikoġeni. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport tat-tipi kollha ta' trasporturi tal-glukosju fil-membrani (GLUTs) magħrufin sal-lum.

Fil-bnedmin, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera f'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati li damu għal żmien medju jew twil: metformin inaqas il-kolesterol totali, il-kolesterol LDL u l-livelli ta' trigliceridi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kemm it-titjib tal-kontroll glicemiku kif ukoll it-tnaqqis tal-morbidità u tal-mortalità kardjovaskulari huma parti integrali tat-trattament tad-dijabete tat-tip 2.

L-effikaċja glicemika u r-riżultati kardjovaskulari ġew ivvalutati b'kolloxx f' 10,366 pazjent b'dijabete ta' tip 2 li kienu kkurati f' 9 studji kliniċi double blind, ikkontrollati bi placebo jew b'mod attiv li damu tal-anqas 24 ġimgħa, li minnhom 2,950 pazjent ingħataw empagliflozin 10 mg u 3,701 pazjent ngħataw empagliflozin 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. Minn dawn, 266 jew 264 pazjent kienu kkurati b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin flimkien mal-insulina, rispettivament.

It-trattament ta' empagliflozin flimkien ma' metformin bi jew mingħajr prodotti mediċinali kontra d-dijabete oħrajn (pioglitazone, sulphonylurea, impedituri ta' DPP-4, u insulina) wasslu għal titjib klinikament rilevanti fl-HbA1c, il-glukosju fil-plażma waqt sawm (FPG), il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demmi sistolika u diastolika. L-għoti ta' empagliflozin 25 mg irriżulta fi proporzjon oghla ta' pazjenti li jiksbu l-mira ta' HbA1c ta' inqas minn 7% u inqas pazjenti li jkun jehtieġu salvataġġ glicemiku għal empagliflozin 10 mg u placebo. F'pazjenti li għandhom 75 sena u ikbar, kien osservat tnaqqis numerikament aktar baxx fl-HbA1c bil-kura b'empagliflozin. Linja bażi oghla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA1c. Barra minn hekk, empagliflozin bħala żieda għal terapija ta' trattament standard naqqas il-mortalità kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u b'mard kardjovaskulari stabbilit.

Empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin, sulphonylurea, pioglitazone

Empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin, metformin u sulphonylurea, jew pioglitazone u metformin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) fl-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' placebo (Tabella 3). Barra minn hekk, irriżulta fi tnaqqis klinikament validu f'FPG, u fil-pressjoni tad-demmi sistolika u diastolika, meta mqabbel ma' placebo.

Fl-estensjoni ta' dawn l-istudji double-blind u kkontrollata bi placebo, tnaqqis fl-HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demmi kienu sostnuti sa Ġimgħa 76.

Tabella 3: Rizultati ta' effikacija fi studji ta' 24 ġimġha kkontrollati bi plaċebo

Terapija aġġuntiva ma' metformin^a			
	Plaċebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	7.90	7.94	7.86
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.13	-0.70	-0.77
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-0.57* (-0.72, -0.42)	-0.64* (-0.79, -0.48)
N	184	199	191
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c < 7% b'linja bażi HbA1c ≥ 7%²	12.5	37.7	38.7
N	207	217	213
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	79.73	81.59	82.21
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.45	-2.08	-2.46
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-1.63* (-2.17, -1.08)	-2.01* (-2.56, -1.46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Linja bażi (medja)	128.6	129.6	130.0
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.4	-4.5	-5.2
Differenza mill-plaċebo ¹ (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
Terapija aġġuntiva ma' metformin u sulphonylurea^a			
	Plaċebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.17	-0.82	-0.77
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-0.64* (-0.79, -0.49)	-0.59* (-0.74, -0.44)
N	216	209	202
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c < 7% b'linja bażi HbA1c ≥ 7%²	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	76.23	77.08	77.50
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.39	-2.16	-2.39
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-1.76* (-2.25, -1.28)	-1.99* (-2.48, -1.50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Linja bażi (medja)	128.8	128.7	129.3
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.4	-4.1	-3.5
Differenza mill-plaċebo ¹ (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)

Terapija aġġuntiva ma' pioglitazone + metformin^b			
	Plaċebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.11	-0.55	-0.70
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-0.45* (-0.69, -0.21)	-0.60* (-0.83, -0.36)
N	118	116	123
Pazjenti (%) li jkunu HbA1c < 7% b'linja bażi HbA1c ≥ 7%²			
	8.5	22.4	28.5
N	124	125	127
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	79.45	79.44	80.98
Bidla mil-linja bażi ¹	0.40	-1.74	-1.59
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-2.14* (-2.93, -1.35)	-2.00* (-2.78, -1.21)
N	124	125	127
SBP (mmHg)^{2,3}			
Linja bażi (medja)	125.5	126.3	126.3
Bidla mil-linja bażi ¹	0.8	-3.5	-3.3
Differenza mill-plaċebo ¹ (95% CI)		-4.2** (-6.94, -1.53)	-4.1** (-6.76, -1.37)

^a Sett ta' analiżi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet miġjuba 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

^b Analizi ta' sottogrupp għal pazjenti li qed jingħataw terapija fl-isfond addizzjonali ta' metformin (FAS, LOCF)

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

² Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

³ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

* valur p < 0.0001

** valur p < 0.01

Empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin f'pazjenti li qatt ma ngħataw kura qabel

Studju ta' disinn fattorjali li dam 24 ġimgha twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin f'pazjenti li qatt ma ngħataw kura qabel. Il-kura b'empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin (5 mg u 500 mg; 5 mg u 1000 mg; 12.5 mg u 500 mg, u 12.5 mg u 1000 mg mogħtija darbtejn kuljum) wasslet għal titjib ta' rilevanza statistika fl-HbA1c (Tabella 4) u għal tnaqqis ikbar fl-FPG (mqabbla mal-komponenti individwali) u l-piż tal-ġisem (mqabbla ma' metformin).

Tabella 4: Ir-riżultati tal-effikaċja f'gimgha 24 li jkabblu empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin mal-komponenti individwali^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	No Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ebda Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Tal-linja bażi (medja)	8.68	8.65	8.62	8.84	8.66	8.86	8.69	8.55
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.98	-2.07	-1.35	-1.93	-2.08	-1.36	-1.18	-1.75
Tqabbil kontra empa (95% CI) ¹	-0.63* (-0.86, -0.40)	-0.72* (-0.96, -0.49)		-0.57* (-0.81, -0.34)	-0.72* (-0.95, -0.48)			
Tqabbil kontra met (95% CI) ¹	-0.79* (-1.03, -0.56)	-0.33* (-0.56, -0.09)		-0.75* (-0.98, -0.51)	-0.33* (-0.56, -0.10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ medja aġġustata għall-valur tal-linja bażi

^a L-analiżi twettqu fuq is-sett ta' analiżi sħiħ (FAS, *full analysis set*) u bl-użu ta' approċċ ibbażat fuq il-każijiet osservati (OC, *observed cases*)

^b Mogħti f'żewġ dożi maqsumin b'mod ugwali kuljum meta mogħti flimkien ma' metformin

^c Mogħti f'żewġ dożi maqsumin b'mod ugwali kuljum

*p≤0.0062 għal HbA1c

Empagliflozin f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u linagliptin

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u linagliptin 5 mg, il-kura kemm b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti (p<0.0001) f'HbA1c u fil-piż tal-gisem meta mqabbel mal-placebo (Tabella 5). Barra minn hekk, irriżultat fi tnaqqis klinikament sinifikanti f'FPG, fil-pressjoni tad-demem sistolika u f'dik dijastolika meta mqabbel ma' placebo.

Tabella 5: Ir-rizultati tal-effikaċja ta' studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa f'pazjenti kkontrollati b'mod mhux adegwat b'metformin u linagliptin 5 mg

Terapija aġġuntiva għal metformin u linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Linja bażi (medja)	7.96	7.97	7.97
Bidla mil-linja bażi ¹	0.14	-0.65	-0.56
Differenza minn placebo (95% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
Pazjenti (%) li jilhqg HbA1c <7% b'HbA1c ≥7% tal-linja bażi²			
	17.0	37.0	32.7
N	106	109	110
Piż tal-ġisem (kg)³			
Linja bażi (medja)	82.3	88.4	84.4
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.3	-3.1	-2.5
Differenza minn placebo (95% CI)		-2.8* (-3.5, -2.1)	-2.2* (-2.9, -1.5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Linja bażi (medja)	130.1	130.4	131.0
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.7	-3.0	-4.3
Differenza minn placebo (95% CI)		-1.3 (-4.2, 1.7)	-2.6 (-5.5, 0.4)

¹ Medja aġġustata għall-valur tal-linja bażi

² Mhux evalwati għas-sinifikat statistiku; mhux parti mill-proċedura ta' ttestjar sekwenzjali għall-punti ta' tmiem sekondarji

³ Mudell MMRM fuq FAS (OC) inkluda HbA1c tal-linja bażi, eGFR (MDRD) tal-linja bażi, reġjun ġeografiku, żjara, kura, u kura b'interazzjoni permezz ta' żjara. Għall-piż, ġie inkluz il-piż tal-linja bażi.

⁴ Il-mudell MMRM inkluda SBP tal-linja bażi u HbA1c tal-linja bażi bħala kovarjat(i) lineari, u eGFR tal-linja bażi, reġjun ġeografiku, kura, żjara, u żjara skont l-interazzjoni tal-kura bħala effetti fissi.

⁵ Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-placebo kienu qed jirċievu l-placebo kif ukoll linagliptin 5 mg b'metformin ta' sfond

⁶ Pazjenti randomizzati għall-gruppi ta' empagliflozin 10 mg jew 25 mg kienu qed jirċievu empagliflozin 10 mg jew 25 mg u linagliptin 5 mg b'metformin ta' sfond

* valur-p <0.0001

F'subgrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti b'HbA1c tal-linja bażi jew ugwali għal 8.5%, it-tnaqqis mil-linja bażi f'HbA1c kien -1.3% b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg wara 24 ġimgħa (p<0.0001) meta mqabbel ma' placebo.

Dejta ta' 24 xahar ta' empagliflozin, bħala terapija aġġuntiva ma' metformin meta mqabbel ma' glimepiride

Fi studju li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 25 mg ma' glimepiride (sa 4 mg kuljum) f'pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat li qegħdin fuq metformin biss, it-trattament b'empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis superjuri f'HbA1c (Tabella 6), u tnaqqis klinikament validu fil-FPG, meta mqabbel ma' glimepiride. Empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem, fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demem u proporzjon statistikament sinifikanti aktar baxx f'pazjenti b'każijiet ipoglicemiċi meta mqabbla ma' glimepiride (2.5% għal empagliflozin, 24.2% għal glimepiride, p<0.0001).

Tabella 6: Rizultati ta' effikaċja wara 104 ġimgħat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabel empagliflozin ma' glimepiride bħala terapija addizzjonali għal metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Linja bażi (medja)	7.92	7.92
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.66	-0.55
Differenza minn glimepiride ¹ (97.5% CI)	-0.11* (-0.20, -0.01)	
N	690	715
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c < 7% b'linja bażi HbA1c ≥ 7%²	33.6	30.9
N	765	780
Piż tal-Ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	82.52	83.03
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.12	1.34
Differenza minn glimepiride ¹ (97.5% CI)	-4.46** (-4.87, -4.05)	
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Linja bażi (medja)	133.4	133.5
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.1	2.5
Differenza minn glimepiride ¹ (97.5% CI)	-5.6** (-7.0, -4.2)	

^a Sett ta' analiżi sħiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet imexxija 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-għoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

^b Sa 4 mg glimepiride

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

² Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala rizultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

³ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

* valur $p < 0.0001$ għal nuqqas ta' inferjorità, u valur $p = 0.0153$ għal superjorità

** valur $p < 0.0001$

Terapija aġġuntiva mal-insulina

Empagliflozin bħala terapija aġġuntiva mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum bi jew mingħajr terapija konkometanti b' metformin ġew evalwati fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimgħa. Matul l-ewwel 18-il ġimgħa u l-aħħar 12-il ġimgħa, id-doża tal-insulina nżammet stabbli, imma kienet aġġustata biex jinkisbu livelli ta' glukosju ta' qabel l-ikla < 100 mg/dl [5.5 mmol/l], u livelli ta' glukosju ta' wara l-ikla < 140 mg/dl [7.8 mmol/l] bejn Ġimgħat 19 u 40.

F'Ġimgħa 18, empagliflozin għab titjib statistikament sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-placebo (Tabella 7).

Fil-Ġimgħa 52, il-kura b' empagliflozin irrizultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c u għajjnuna għall-insulina meta mqabbel ma' placebo u tnaqqis fil-piż tal-ġisem.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja f'Ġimghat 18 u 52 fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' dozi mogħtija diversi drabi kuljum ta' insulina bi jew mingħajr terapija konkomitanti b'metformin

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) f'Ġimgha 18			
Linja bażi (medja)	8.29	8.42	8.29
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.58	-0.99	-1.03
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.41* (-0.61, -0.21)	-0.45* (-0.65, -0.25)
N	86	84	87
HbA1c (%) f'Ġimgha 52^b			
Linja bażi (medja)	8.26	8.43	8.38
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.86	-1.23	-1.31
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.37** (-0.67, -0.08)	-0.45* (-0.74, -0.16)
N	84	84	87
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c < 7% b'HbA1c fil-linja bażi ≥ 7% f'Ġimgha 52^{b,2}			
N	86	83	86
Doża tal-insulina (IU/jum) f'ġimgha 52^{b,3}			
Linja bażi (medja)	91.01	91.77	90.22
Bidla mil-linja bażi ¹	12.84	0.22	-2.25
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-12.61** (-21.43, -3.80)	-15.09** (-23.79, -6.40)
N	86	84	87
Piż tal-Ġisem (kg) f'Ġimgha 52^b			
Linja bażi (medja)	97.78	98.86	94.93
Bidla mil-linja bażi ¹	0.42	-2.47	-1.94
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-2.89* (-4.29, -1.49)	-2.37* (-3.75, -0.98)

^a Analizi ta' sottogrupp għal pazjenti li qed jingħataw terapija fl-isfond addizzjonali ta' metformin (FAS, LOCF)

^b Analizi ta' sottogrupp għal pazjenti li qed jingħataw terapija fl-isfond addizzjonali ta' metformin (PPS-Completers, LOCF)

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

² mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfimatorju sekwenzjali

³ Ġimgha 19-40: programm ta' kura biex jiġu stabbiliti miri għall-aġġustament tad-doża ta' insulina sabiex jintlaħqu livelli definiti minn qabel ta' livelli ta' glukosju fil-mira (qabel ikla < 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wara l-ikla < 140 mg/dl (7.8 mmol/l))

* valur p ≤ 0.0005

** valur p < 0.005

Empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal insulina bażali

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali ma' insulina bażali bi jew mingħajr terapija konkomitanti b'metformin ġew evalwati fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 78 ġimgha. Matul l-ewwel 18-il ġimgha d-doża tal-insulina nżammet stabbli, imma kienet aġġustata biex jinkiseb FPG < 110 mg/dl fis-60 ġimgha ta' wara.

F'Ġimgha 18, empagliflozin għab titjib statistikament sinifikanti fl-HbA1c. Proporzjon akbar ta' pazjenti kkurati b'empagliflozin u b'HbA1c fil-linja bażi $\geq 7.0\%$ kisbu HbA1c fil-mira ta' $< 7\%$ mqabbel ma' placebo (Tabella 8).

Fil-Ġimgha 78, it-tnaqqis fl-HbA1c u l-għajnuna għall-insulina ta' empagliflozin baqa' stabbli. Barra minn hekk, empagliflozin irriżulta fi tnaqqis fl-FPG, fil-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm.

Tabella 8: Rizultati tal-effikaċja f'Ġimghat 18 u 78 fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali mal-insulina bażali u metformin^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) f'Ġimgha 18			
Linja bażi (medja)	8.02	8.21	8.35
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.09	-0.62	-0.72
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.54* (-0.77, -0.30)	-0.63* (-0.88, -0.39)
N	89	105	94
HbA1c (%) f'Ġimgha 78			
Linja bażi (medja)	8.03	8.24	8.29
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.08	-0.42	-0.71
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.34** (-0.64, -0.05)	-0.63* (-0.93, -0.33)
N	89	105	94
Doża tal-insulina bażali (IU/jum) f'Ġimgha 78			
Linja bażi (medja)	49.61	47.25	49.37
Bidla mil-linja bażi ¹	4.14	-2.07	-0.28
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-6.21** (-11.81, -0.61)	-4.42 (-10.18, 1.34)

^a Analizi ta' sottogrupp ta' sett ta' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) għal pazjenti b'terapija fl-isfond addizzjonali ta' metformin - Completers fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet migjuba 'l quddiem (LOCF) qabel l-għoti ta' terapija għal salvatagġ glicemiku.

¹medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

* valur $p < 0.0001$

** valur $p \leq 0.025$

Empagliflozin u linagliptin bħala terapija addizzjonali ma' metformin

Fi prova double-blind f'pazjenti b'kontroll glicemiku mhux adegwat, kura ta' 24 ġimgha biż-żewġ dożi ta' empagliflozin flimkien ma' linagliptin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin tat tnaqqis statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) fl-HbA1c (bidla mil-linja bażi ta' -1.08% għal empagliflozin 10 mg flimkien ma' linagliptin 5 mg, -1.19% għal empagliflozin 25 mg flimkien ma' linagliptin 5 mg, -0.70% għal linagliptin 5 mg). Meta mqabbla ma' linagliptin 5 mg, iż-żewġ dożi ta' empagliflozin flimkien ma' linagliptin 5 mg taw tnaqqis statistikament sinifikanti fl-FPG-- u l-pressjoni tad-demm. Iż-żewġ dożi taw tnaqqis statistikament sinifikanti simili fil-piż tal-ġisem, espress bħala kg u bidla perċentwali. Proporzjon akbar ta' pazjenti bl-HbA1c fil-linja bażi $\geq 7.0\%$ u kkurati b'empagliflozin flimkien ma' linagliptin kisbu HbA1c fil-mira ta' $< 7\%$ mqabbel ma' linagliptin 5 mg. It-tnaqqis klinikament sinifikanti fl-HbA1c inżamm stabbli għal 52 ġimgha.

Empagliflozin darbtejn kuljum kontra darba kuljum bħala terapija addizzjonali ma' metformin

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin darbtejn kuljum kontra darba kuljum (doża ta' kuljum ta' 10 mg u 25 mg) bħala terapija addizzjonali f'pazjenti b'kontroll glicemiku suffiċjenti fuq monoterapija b'metformin ġew evalwati fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 16-il ġimgha. Il-kuri kollha b'empagliflozin irriżultaw fi tnaqqis sinifikanti fl-HbA1c mil-linja bażi (medja totali ta' 7.8%) wara 16-il ġimgha ta' kura mqabbel ma' placebo. Korsijiet ta' dożi ta' darbtejn kuljum ta' empagliflozin fuq terapija fl-isfond ta' metformin wasslu għal tnaqqis paragonabbli fl-HbA1c versus korsijiet ta' dożi ta' darba kuljum b'differenza bejn il-kuri fit-tnaqqis fl-HbA1c mil-linja bażi sa

Ġimgha 16 ta' -0.02% (95% CI -0.16, 0.13) għal empagliflozin 5 mg darbtejn kuljum kontra 10 mg darba kuljum, u -0.11% (95% CI -0.26, 0.03) għal empagliflozin 12.5 mg darbtejn kuljum kontra 25 mg darba kuljum.

Riżultat kardjovaskulari

L-istudju double-blind, ikkontrollat bi placebo EMPA-REG OUTCOME qabbel dozi miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg ma' placebo bħala terapija addizzjonali għat-terapija ta' trattament standard f' pazjenti b' dijabete tip 2 u b' mard kardjovaskulari stabbilit. B'kollox ġew ittrattati 7,020 pazjent (empagliflozin 10 mg: 2,345, empagliflozin 25 mg: 2,342, placebo: 2,333) u ġew segwiti għal medjan ta' 3.1 snin. L-età medja kienet ta' 63 sena, l-HbA1c medju kien ta' 8.1%, u 71.5% kienu rġiel. Fil-linja bażi, 74% tal-pazjenti kienu qegħdin jiġu ttrattati b' metformin, 48% bl-insulina, u 43% b' sulfonilurea. Madwar nofs il-pazjenti (52.2%) kellhom eGFR ta' 60-90 ml/min/1.73 m², 17.8% ta' 45-60 ml/min/1.73 m² u 7.7% ta' 30-45 ml/min/1.73 m².

F'Ġimgha 12, kien osservat titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA1c meta mqabbel mal-linja bażi ta' 0.11% (0.02) fil-grupp tal-placebo, u 0.65% (0.02) u 0.71% (0.02) fil-gruppi ta' empagliflozin 10 u 25 mg. Wara l-ewwel 12-il ġimgha il-kontroll glicemiku tjiieb indipendentement mit-trattament investigat. Għalhekk, l-effett naqas f'Ġimgha 94, b'titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA1c ta' 0.08% (0.02) fil-grupp tal-placebo, u 0.50% (0.02) u 0.55% (0.02) fil-gruppi ta' empagliflozin 10 u 25 mg.

Empagliflozin kien superjuri fit-tnaqqis tal-punt ta' tmiem ikkombinat primarju ta' mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, meta mqabbel ma' placebo. L-effett tat-trattament kien xprunat bi tnaqqis sinifikanti fil-mewt kardjovaskulari minghajr ebda bidla sinifikanti f' infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali. It-tnaqqis ta' mwiet kardjovaskulari kien komparabbli għal empagliflozin 10 mg u 25 mg (Figura 1) u kkonfermat b'sopravivenza ġenerali mtejba (Tabella 9).

L-effikaċja għall-prevenzjoni tal-mortalità kardjovaskulari ma ġietx stabbilita b' mod konklussiv fl-utenti ta' inibituri ta' DPP-4 jew f' pazjenti Suwed minhabba li r-rappreżentazzjoni ta' dawn il-gruppi fl-istudju EMPA-REG OUTCOME kienet limitata.

Tabella 9: Effett tat-trattament għall-punt ta' tmiem kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità tiegħu^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2333	4687
Żmien sa l-ewwel avveniment ta' mewta CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali) N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)
Proporzjon ta' periklu vs. placebo (95.02% CI)*		0.86 (0.74, 0.99)
valur-p għal superjorità		0.0382
Mewta CV N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)
Proporzjon ta' periklu vs. placebo (95% CI)		0.62 (0.49, 0.77)
valur-p		<0.0001
MI mhux fatali N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)
Proporzjon ta' periklu vs. placebo (95% CI)		0.87 (0.70, 1.09)
valur-p		0.2189
Puplesija mhux fatali N (%)	60 (2.6)	150 (3.2)
Proporzjon ta' periklu vs. placebo (95% CI)		1.24 (0.92, 1.67)
valur-p		0.1638
Mortalità b'kull kawża N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)
Proporzjon ta' periklu vs. placebo (95% CI)		0.68 (0.57, 0.82)
valur-p		<0.0001
Mortalità mhux CV N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)
Proporzjon ta' periklu vs. placebo (95% CI)		0.84 (0.60, 1.16)

CV = kardjovaskulari, MI = infart mijokardijaku

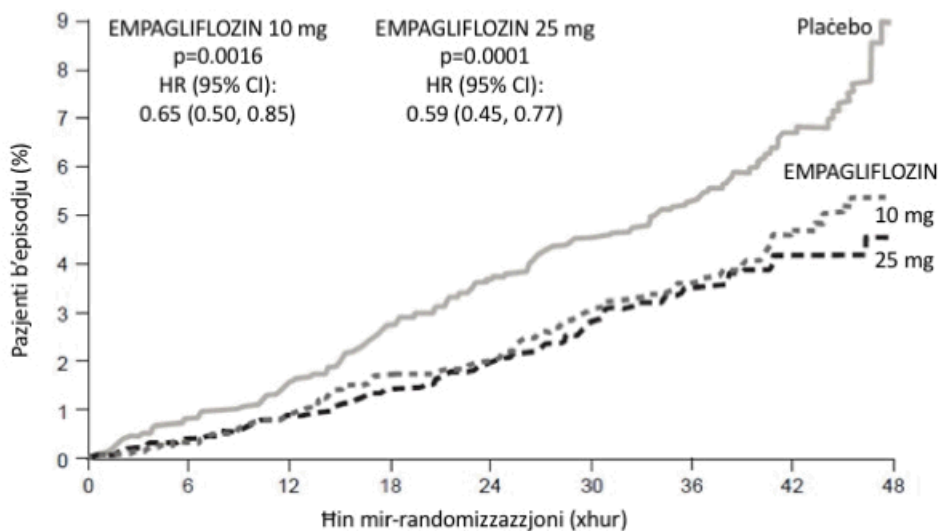
^a Sett trattat (TS), jġififeri pazjenti li rċieview għallinqas doża waħda tal-medicina tal-istudju

^b Doži miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg

* Minhabba li d-data mill-prova għet inkluża f'analizi interim, applika intervall ta' fiduċja ta' 95.02% b'żewġ naħat, li jikkorrespondu għal valur-p ta' inqas minn 0.0498 għal sinifikat.

Figura 1 Ħin sal-okkorrenza ta' mewta kardjovaskulari fl-istudju EMPA-REG OUTCOME

Doži ta' Empagliflozin versus Placebo



Nru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2,342	2,324	2,303	2,282	2,073	1,537	1,314	875	213
Placebo	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177

Glukosju sagħtejn wara ikla

It-trattament b'empaglifloin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin jew metformin u sulphonylurea rriżultat f'titjib klinikament validu fil-livell ta' glukosju sagħtejn wara ikla (test ta' tolleranza ta' ikla) wara 24 ġimgħa (terapija aġġuntiva ma' metformin: placebo +5.9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46.0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44.6 mg/dl, terapija aġġuntiva ma' metformin u sulphonylurea: placebo -2.3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35.7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36.6 mg/dl).

Pazjenti bl-HbA1c fil-linja bażi ≥ 9%

F'analizi speċifikata minn qabel ta' individwi bl-HbA1c fil-linja bażi ≥ 9.0%, il-kura b' empagliflozin 10 mg jew 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c f'Ġimgħa 24 (bidla medja aġġustata mil-linja bażi ta' -1.49% għal empagliflozin 25 mg, -1.40% għal empagliflozin 10 mg, u -0.44% għal placebo).

Piż tal-ġisem

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi placebo, il-kura b' empagliflozin (68% tal-pazjenti kollha kienu fuq terapija fl-isfond ta' metformin) irriżultat fi tnaqqis fil-piż tal-ġisem mqabbel ma' placebo f'Ġimgħa 24 (-2.04 kg għal empagliflozin 10 mg, -2.26 kg għal empagliflozin 25 mg u -0.24 kg għal placebo) li kien stabbli sa Ġimgħa 52 (-1.96 kg għal empagliflozin 10 mg, -2.25 kg għal empagliflozin 25 mg u -0.16 kg għal placebo).

Pressjoni tad-demem

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin ġew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo għal perijodu ta' 12-il ġimgħa f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demem għolja fuq antidijabetiku differenti u sa 2 terapiji li jaġixxu kontra l-pressjoni għolja. Trattament b'empagliflozin darba kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c, u l-pressjoni tad-demem sistolika u

dijastolika medja fuq 24 siegħa kif stabbilit b'monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demmm (Tabella 10). Trattament b'empagliflozin ipprova tnaqqis f'SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqiegħda.

Tabella 10: Rizultati ta' effikaċja wara 12-il ġimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demmm mhix ikkontrollata^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) f'Ġimgha 12¹			
Linja bażi (medja)	7.90	7.87	7.92
Bidla mil-linja bażi ²	0.03	-0.59	-0.62
Differenza mill-placebo ¹ (95% CI) ²		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
SBP fuq 24 siegħa f'Ġimgha 12³			
Linja bażi (medja)	131.72	131.34	131.18
Bidla mil-linja bażi ⁴	0.48	-2.95	-3.68
Differenza mill-placebo ⁴ (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
DBP fuq 24 siegħa f'Ġimgha 12³			
Linja bażi (medja)	75.16	75.13	74.64
Bidla mil-linja bażi ⁵	0.32	-1.04	-1.40
Differenza mill-placebo ⁵ (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

^a Sett ta' analiżi shiħa (FAS)

¹ LOCF, valuri wara terapija ta' salvataġġ kontra d-dijabete ċcensurati

² Il-medja aġġustata għal HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja

³ LOCF, valuri wara terapija ta' salvataġġ kontra d-dijabete jew bidla fit-terapija ta' salvataġġ kontra l-pressjoni għolja ċcensurati

⁴ Il-medja aġġustata għal SBP tal-linja bażi, HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja

⁵ Il-medja aġġustata għal DBP tal-linja bażi, HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja

* valur p < 0.0001

** valur p < 0.001

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi placebo, il-kura b'empagliflozin (68% tal-pazjenti kollha kienu fuq terapija fl-isfond ta' metformin) irriżultat fi tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demmm (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) mqabbel ma' placebo (-0.5 mmHg) u fil-pressjoni dijastolika tad-demmm (empagliflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2.0 mmHg) mqabbel ma' placebo (-0.5 mmHg), f'Ġimgha 24 li baqa' stabbli sa Ġimgha 52.

Metformin

Studju randomised prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv tal-glukosju fid-demmm fid-dijabete ta' tip 2. Analizi tar-rizultati għal pazjenti b'piz żejjed kkurati b'metformin wara l-falliment ta' kura b'dieta biss urew:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ikkurat b'metformin (29.8 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti) versus kura b'dieta biss (43.3 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti), p = 0.0023, u kontra l-gruppi kkurati b'monoterapija kombinata ta' sulphonylurea u insulina (40.1 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti), p = 0.0034,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe mewta relatata mad-dijabete: metformin 7.5 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta biss 12.7 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, p = 0.017,

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut tal-mortalità globali: gruppi kkurati b' metformin 13.5 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti versus daw k b' dieta biss 20.6 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, ($p = 0.011$), u kontra daw k b' monoterapija kombinata ta' sulphonylurea u insulina 18.9 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti ($p = 0.021$),
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta biss 18-il avveniment/1,000 sena, ($p = 0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Synjardy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b' dijabete ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Synjardy

Ir-riżultati tal-istudji tal-bijoeqwivalenza f'individwi b'saħħthom urew li Synjardy (empagliflozin/metformin hydrochloride) 5 mg/850 mg, 5 mg/1,000 mg, 12.5 mg/850 mg, u 12.5 mg/1,000 mg pilloli kombinati huma bijoeqwivalenti għall-għoti flimkien ta' dozi korrispondenti ta' empagliflozin u metformin bħala pilloli individwali.

L-għoti ta' empagliflozin/metformin 12.5 mg/1,000 mg f'kundizzjonijiet meta l-persuna tkun kielet irriżulta fi tnaqqis ta' 9% fl-AUC u tnaqqis ta' 28% fis- C_{max} għal empagliflozin, meta mqabbel mal-kundizzjonijiet meta tkun sajjem. Għal metformin, l-AUC naqas bi 12% u s C_{max} naqas b'26% mqabbel mal-kundizzjonijiet fejn il-persuna tkun sajjem. L-effett osservat tal-ikel fuq empagliflozin u metformin ma kienx ikkonsidrat klinikament rilevanti. Madankollu, minhabba li huwa rakkomandat li metformin jingħata mal-ikel, huwa pproponut li Synjardy jingħata wkoll mal-ikel.

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu t-tagħrif farmakokinetiku tas-sustanzi attivi ta' Synjardy.

Empagliflozin

Assorbiment

Il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin kienu kkaratterizzati b' mod estensiv f' voluntiera b' saħħithom u pazjenti b' dijabete ta' tip 2. Wara l-għoti mill-ħalq, empagliflozin ġie assorbit malajr b' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma f' medjan ta' t_{max} li seħhew 1.5 sigħat wara d-doża. Minn hemm 'il quddiem, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma naqsu f' manjiera bifażika b' fażi rapida ta' distribuzzjoni u fażi terminali relattivament bil-mod. Il-plażma fl-istat fiss medju AUC u C_{max} kienu ta' 1870 nmol/l u 259 nmol/l b' empagliflozin 10 mg u 4740 nmol.h u 687 nmol/l b' empagliflozin 25 mg li jingħata darba kuljum. L-esponiment sistemiku ta' empagliflozin żdied f' manjiera proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetiċi ta' doża waħda u tal-istat fiss ta' empagliflozin kienu simili li jissuġerixxi farmakokinetiċi lineari fir-rigward tal-ħin. Ma kienx hemm differenzi klinikamenti rilevanti fil-farmakokinetiċi ta' empagliflozin bejn voluntieri b' saħħithom u pazjenti b' dijabete ta' tip 2.

Il-farmakokinetika ta' empagliflozin 5 mg darbtejn kuljum u empagliflozin 10 mg darba kuljum tqabblat f' individwi b' saħħithom. L-espożizzjoni globali (AUC_{ss}) ta' empagliflozin fuq perjodu ta' 24 siegħa b' empagliflozin 5 mg mogħti darbtejn kuljum kienet simili għal empagliflozin 10 mg mogħti darba kuljum. Kif mistenni, empagliflozin 5 mg mogħti darbtejn kuljum imqabbel ma' empagliflozin 10 mg darba kuljum irriżulta fi tnaqqis fl- C_{max} u konċentrazzjonijiet iktar baxxi ta' empagliflozin fil-plażma (C_{min}).

L-għoti ta' empagliflozin 25 mg wara teħid ta' ikla b' hafna xaħam u hafna kaloriji rriżulta f' esponiment ftit aktar baxx; l-AUC naqas b' madwar 16% u C_{max} b' madwar 37% meta mqabbel mal-kondizzjoni tas-sawm. L-effett osservat tal-ikel fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin ma kienx ikkonsidrat klinikament rilevanti u empagliflozin jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Riżultati simili nkisbu meta Synjardy (empagliflozin/metformin) pilloli kombinati ngħataw flimkien ma' ikla b' kontenut għoli ta' xaħam u ta' kaloriji.

Distribuzzjoni

Il-volum fi stat fiss apparenti ta' distribuzzjoni kien stmat li hu 73.8 l skont l-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni orali ta' [¹⁴C]-empagliflozin lil voluntiera b'sahhithom, it-tqassim ta' ċelluli homor tad-demem kien madwar 37% u t-twahhil mal-proteini fil-plażma kien ta' 86%.

Bijotrasformazzjoni

Ma ġewx osservati metaboliti principali ta' empagliflozin fil-plażma tal-bniedem, kif iddefinit tal-anqas minn 10% tal-materjal kollu relatat mal-medicina, u l-aktar metaboliti abundanti kienu tliet konjugati ta' glucuronide (2-, 3-, u 6-O-glucorinide). Studji *in vitro* jissuġerixxu li r-rota principali ta' metabolizmu ta' empagliflozin fil-bniedem hi l-glukuronidazzjoni permezz ta' uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, u UGT1A9.

Eliminazzjoni

Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmata li hi ta' 12.4 sigħat u t-tnehhija orali apparenti kienet ta' 10.6 l/siegha. Il-varjabilitajiet bejn individwu u ieħor u dawk residwali għat-tnehhija orali ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B'dożagġ ta' darba kuljum, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' empagliflozin intlahqu sal-hames doża. B'mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazzjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, ġiet osservata fl-istadju fiss. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [¹⁴C] empagliflozin lil voluntiera b'sahhithom, madwar 96% tar-radjuattività marbuta mal-medicina ġiet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġġoranza ta' radjoattività marbuta mal-medicina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-medicina oriġinali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radjoattività marbuta mal-medicina li ġiet eliminata mill-urina kienet tal-medicina oriġinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever (tnehhija tal-krejinina < 30 - < 90 ml/min) u pazjenti b'falliment tal-kliewi/mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD - End Stage Renal Disease), l-AUC ta' empagliflozin żdiedet b'madwar 18%, 20%, 66% u 48%, rispettivament meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Livelli għolja ta' empagliflozin fil-plażma kienu simili f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat u falliment tal-kliewi/ESRD meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Livelli għolja ta' empagliflozin fil-plażma kienu madwar 20% oġhla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tnehhija apparenti ta' empagliflozin naqset bi tnaqqis fit-tnehhija tal-krejinina li wassal għal żieda fl-espożizzjoni tal-medicina.

Indeboliment tal-fwied

F'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat u sever skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh, l-AUC ta' empagliflozin żdied b'madwar 23%, 47% u 75% u C_{max} b'madwar 4%, 23% u 48%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali.

Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)

L-indiċi tal-piż tal-ġisem ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. F'din l-analizi, l-AUC kien stmat li kien 5.82%, 10.4% u 17.3% inqas f'individwi b'BMI ta' 30, 35 u 45 kg/m², rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m².

Generu Sesswali

Il-ġeneru sesswali ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Razza

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC kienet stmata li kienet 13.5% oghla f'persuni mill-Ażja b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m², meta mqabbla ma' individwi mhux Ażjatiċi b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m².

Anzjani

L-età ma kellha l-ebda impatt validu fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji li jikkarakterizzaw il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin f'pazjenti pedjatriċi għadhom ma sarux s'issa.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5 siegħat. Il-bijodisponibilità assoluta ta' pillola ta' metformin hydrochloride 500 mg jew 850 mg hija ta' madwar 50-60% f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni li ma tiġix assorbita rkuprata mill-feci kienet ta' 20-30%. Wara l-ġhotti orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhuwiex komplut. Huwa supponut li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhijiex lineari. Fid-dożi u l-iskedi tad-dożi rakkomandati ta' metformin, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24 sa 48 siegħa u huma generalment inqas minn 1 mikrogramma/ml. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi ta' metformin fil-plażma (C_{max}) ma qabżux 5 mikrogrammi/ml, anki fid-dożi massimi.

L-ikel inaqqas il-livell u jdewwem xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara l-ġhotti ta' doża ta' metformin hydrochloride 850 mg, kienu osservati koncentrazzjoni massima fil-plażma aktar baxxa b'40%, tnaqqis ta' 25% fl-AUC u dewmien ta' 35 minuta tal-ħin biex tintlaħaq l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma huwa negligibbli. Metformin jinqasam f'eritrociti. Il-livell massimu fid-demm huwa aktar baxx mil-livell massimu fil-plażma u jfegġ bejn wiehed u ieħor fl-istess ħin. Iċ-ċelloli tad-demm ħomor probabbilment jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni (V_d) varjat bejn 63 - 276 l.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa fl-istess forma fl-awrina. L-ebda metaboliti ma kienu identifikati fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' metformin hija > 400 ml/min, u dan jindika li metformin jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari. Wara doża orali, il-half-life terminali tal-eliminazzjoni apparenti hija ta' madwar 6.5 siegħat.

Meta l-funzjoni tal-kliewi hija indebolita, l-eliminazzjoni mill-kliewi tonqos proporzjonalment għal dik tal-kreatinina u għalhekk il-half-life tal-eliminazzjoni titwal, u dan iwassal għal żieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Studju dwar dożi waħdanin: wara dożi waħdanin ta' metformin hydrochloride 500 mg, il-pazjenti pedjatriċi wrew profil farmakokinetiku simili għal dak osservat f'adulti b'saħħithom.

Studju dwar dożi multipli: Wara dożi ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'pazjenti pedjatriċi, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) u l-espożizzjoni sistematika (AUC_{0-t}) kienu madwar 33% u 40% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' adulti diabetiċi li rċevew dożi

ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Minhabba li d-doża hija ttitrata individwalment skont il-kontroll glicemiku, din hija ta' rilevanza klinika limitata.

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

Empagliflozin u metformin

Studji dwar it-tossicità generali fil-firien ta' sa 13-il gimgħa twettqu bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin u ma żvelaw l-ebda organu fil-mira addizzjonali meta mqabbla ma' empagliflozin jew metformin waħdu. Uħud mir-risponsi żdiedu- bil-kura ta' kombinazzjoni, bħall-effetti fuq il-fizjoloġija tal-kliwi, il-bilanċ tal-elettroliti u l-istat tal-aċidu/baži-. Madankollu, l-ipokloremija biss kienet meqjusa avversa f'espożizzjonijiet ta' madwar 9 u 3 darbjet l-espożizzjoni AUC klinika tad-doża massima rakkomandata ta' empagliflozin u metformin, rispettivament.

Studju dwar l-iżvilupp embrijofetali f'firien nisa tqal ma indikax effett teratoġeniku attribwibbli għall-għoti flimkien ta' empagliflozin u metformin f'espożizzjonijiet ta' madwar 14-il darba l-espożizzjoni AUC klinika ta' empagliflozin assoċjata mal-ogħla doża, u 4 darbjet l-espożizzjoni AUC klinika ta' metformin assoċjata mad-doża ta' 2,000 mg.

Empagliflozin

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

Fi studji dwar it-tossicità li damu sejrin għal żmien twil f'annimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossicità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' empagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 darbjet id-doża klinika. Il-maġġoranza tat-tossicità kienet konsistenti ma' farmakoloġija sekondarja relatata ma' telf ta' glukosju urinarju u żbilanċi fl-elettroliti inkluż tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fix-xaham tal-ġisem, żieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidratazzjoni, tnaqqis ta' glukosju fis-serum u żidiet f'parametri ohra fis-serum li jirriflettu żieda fil-metaboliżmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopiki li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliwi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esagerata fuq il-kliwi li giet osservata f'xi speċi kienet tinkludi twessigħ tubulari, u mineralizzazzjoni tubulari u pelvika f'madwar 4 darbjet l-esponiment ta' AUC kliniku ta' empagliflozin marbuta mad-doża ta' 25 mg.

Empagliflozin mhux ġenotossiku.

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinogeniċità, empagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri f'firien nisa sal-ogħla doża ta' 700 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 72 darba l-espożizzjoni AUC klinika massima ta' empagliflozin. F'firien irġiel, ġriehi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emanġjomas) tal-għenqud limfatiku mesenteriku kienu osservati fl-ogħla doži, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 26 darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Inċidenza ogħla ta' tumuri fiċ-ċelluli interstizjali fit-testikoli kienet osservata fil-firien f'doża ta' 300 mg/kg/jum u iżjed, iżda mhux f'doża ta' 100 mg/kg/jum li tikkorrispondi għal madwar 18-il darba l-espożizzjoni klinika massima ta' empagliflozin. Dawn it-tumuri kienu komuni għall-firien u mhumiex probabbli li jkunu rilevanti għall-bnedmin.

Empagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden nisa sa doži ta' 1,000 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 62 darba l-espożizzjoni klinika massima ta' empagliflozin. Empagliflozin induċa tumuri tal-kliwi fi ġrieden irġiel f'doża ta' 1,000 mg/kg/jum, iżda mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 11 il darba l-espożizzjoni klinika massima ta' empagliflozin. Il-metodu ta' azzjoni ta' dawn it-tumuri jiddependi fuq il-predispożizzjoni naturali tal-ġurdien raġel għal patoloġija tal-kliwi u rotta tal-kliwi li ma tirriflettix il-bniedem. It-tumuri fil-kliwi fil-ġrieden irġiel huma meqjusin mhux rilevanti għall-bniedem.

Empagliflozin ma wera l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità jew l-iżvilupp embrijoniku bikri, f'esponimenti suffiċjentement eċċessivi mill-esponiment fil-bniedem wara dożi terapewtiċi. Empagliflozin li ngħata waqt il-perijodu ta' organoġenesi ma kienx teratoġeniku. F'dożi tossiċi għall-omm biss, empagliflozin ikkaġuna wkoll għadam tar-riglejn jew dirgħajn mgħawġa fil-far u telf embrijofetali fil-fenek.

Fi studji tossiċi fuq firien qabel u wara t-twelid, tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-frieh kien osservat f'esponimenti tal-omm ta' madwar 4 darbiet l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. L-ebda effett bħal dan ma' ġie osservat f'esponiment sistemiku ekwivalenti għall-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bniedem għadu mhux ċar.

Fi studju dwar it-tossiċità fil-friegħ fil-firien, meta empagliflozin ngħata minn jum 21 wara t-twelid sa jum 90 wara t-twelid, dilatazzjoni tubulari tal-kliewi u pelvika mhux avversa, minn minima għal hafifa fil-friegħ tal-firien seħhet biss f'doża ta' 100 mg/kg/jum, li hija madwar 11-il darba d-doża klinika massima ta' 25 mg. Dawn is-sejbiet kienu assenti wara perjodu ta' rkupru mingħajr mediċina ta' 13-il-gimgha.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, jew riskju ta' kanċer jew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fil-livelli ta' doża ta' 500 mg/kg/jum, mogħtija lill-firien Wistar Hannover, assoċjati ma' 7 darbiet id-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD) ta' metformin, kien hemm teratoġeniċità ta' metformin, li kienet evidenti l-aktar bħala żieda fin-numru ta' malformazzjonijiet skeletrali.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

Qalba tal-pillola

Maize starch

Copovidone (valur-K nominali 28)

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Rita tal-pillola

Hypromellose

Macrogol 400

Titanium dioxide (E171)

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita u Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Qalba tal-pillola

Maize starch

Copovidone (valur-K nominali 28)

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Rita tal-pillola

Hypromellose

Macrogol 400

Titanium dioxide (E171)

Talc

Iron oxide black (E172)
Iron oxide, red (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji perforati tad-doża tal-unità tal-PVC/PVDC/aluminju.

Id-daqsijiet tal-pakkett huma ta' 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 u 100 x 1 pilloli miksijin b'rita u pakketti multipli li fihom 120 (2 pakketti ta' 60 x 1), 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) u 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1003/001
EU/1/15/1003/002
EU/1/15/1003/003
EU/1/15/1003/004
EU/1/15/1003/005
EU/1/15/1003/037
EU/1/15/1003/006
EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

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

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039
EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Mejju 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Il-Greċja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza ddetaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pillola miksija b'rita
14 x 1 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/001 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/002 14 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/003 30 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/004 56 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/005 60 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/037 90 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/006 100 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli
empagliflozin/metformin HCL

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PAKKETTI MULTIPLI – KARTUNA INTERMEDJA MINGHAJR KAXXA BLU –
5 mg/850 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
90 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
100 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI – INKLUŻA L-KAXXA BLU –
5 mg/850 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 100 x 1 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pillola miksija b'rita
14 x 1 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/010 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/011 14 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/012 30 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/013 56 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/014 60 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/038 90 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/015 100 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli
empagliflozin/metformin HCL

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PAKKETTI MULTIPLI – KARTUNA INTERMEDJA MINGHAJR KAXXA BLU –
5 mg/1,000 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
90 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
100 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI – INKLUŻA L-KAXXA BLU –
5 mg/1,000 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 100 x 1 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pillola miksija b'rita
14 x 1 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/019 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/020 14 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/021 30 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/022 56 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/023 60 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/039 90 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/024 100 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli
empagliflozin/metformin HCL

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PAKKETTI MULTIPLI – KARTUNA INTERMEDJA MINGHAJR KAXXA BLU –
12.5 mg/850 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
90 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
100 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI – INKLUŻA L-KAXXA BLU –
12.5 mg/850 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 100 x 1 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pillola miksija b'rita
14 x 1 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/028 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/029 14 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/030 30 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/031 56 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/032 60 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/040 90 pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/033 100 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli
empagliflozin/metformin HCL

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PAKKETTI MULTIPLI – KARTUNA INTERMEDJA MINGHAJR KAXXA BLU –
12.5 mg/1,000 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
90 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
100 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI – INKLUŻA L-KAXXA BLU –
12.5 mg/1,000 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha 12.5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wieħed fiha 100 x 1 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Empagliflozin/metformin hydrochloride

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, infermiera, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-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 Synjardy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Synjardy
3. Kif għandek tiehu Synjardy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Synjardy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Synjardy u għalxiex jintuża

Synjardy hija -mediċina għad-dijabete li fiha żewġ sustanzi attivi li jismhom empagliflozin u metformin.

- Empagliflozin jaħdem billi jimblokka proteina fil-kliewi li tissejjaħ kotrasportatur 2 tas-sodju-glukosju (SGLT2). SGLT2 jipprevjeni l-glukożju (iz-zokkor fid-demm) milli jintilef fl-awrina billi jassorbi l-glukożju lura għal ġol-fluss tad-demm waqt li d-demm qed jiġi ffiltrat fil-kliewi. Billi timblokka din il-proteina, il-mediċina telimina z-zokkor fid-demm, sodium (melħ) u ilma permezz tal-awrina. B'hekk l-livelli ta' zokkor fid-demm, li jkunu għoljin wisq minħabba d-dijabete tat-tip 2 tiegħek, jonqsu.
- Metformin jaħdem f'mod differenti biex ibaxxi l-livelli ta' zokkor fid-demm, l-aktar billi jimblokka l-produzzjoni tal-glukosju fil-fwied.

Synjardy jingħata flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju biex jikkura pazjenti adulti b'dijabete ta' tip 2 (18-il sena u aktar) li ma tistax tiġi kkontrollata biż-żieda ta' metformin waħdu jew metformin ma' mediċini oħra-- għad-dijabete.

Synjardy jista' jintuża wkoll ma' mediċini oħra għat-trattament tad-dijabete. Dawn jistgħu jkunu mediċini li jittieħdu mill-halq jew li jittieħdu b'injezzjoni bħall-insulina.

Barra minn hekk, Synjardy jista' jintuża bħala alternattiva għal empagliflozin u metformin li jittieħdu bħala pilloli individwali.-- Sabiex tevita doża eċċessiva, tibqax tiehu l-pilloli ta' empagliflozin u metformin separatament, jekk inti qed tiehu din il-mediċina.

Huwa importanti li tibqa' għaddej bil-pjan tad-dieta u l-eżerċizzju tiegħek kif qallek tagħmel it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

X'inhi d-dijabete ta' tip 2?

Id-dijabete ta' tip 2 hija marda li tiġi mill-ġeni u l-istil ta' ħajja tiegħek. Jekk ikollok id-dijabete ta' tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina biex tikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek, u għimek mhux kapaċi juża l-insulina b'mod effettiv. Dan jirriżulta f'livelli għolja ta' glukosju fid-demm tiegħek li jista' jwassal għal problemi mediċi bħal problemi marbuta mal-qalb, mard tal-kliwi, tagħma, u ċirkolazzjoni batuta b'dirgħajk u riġlejk.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Synjardy

Tihux Synjardy:

- jekk inti allerġiku għal empagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi imnaqqsa b'mod sever;
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'pereżempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejja 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jizviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu;
- jekk kellek prekoma dijabetika;
- jekk għandek infezzjoni severa bħal infezzjoni li taffettwa l-pulmun jew is-sistema tal-bronki tiegħek jew il-kliwi tiegħek. Infezzjonijiet severi jistgħu jwasslu għal problemi tal-kliwi, li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk tliet hafna ilma minn għimek (deidratazzjoni), eż. minħabba dijarea li damet għal żmien twil jew severa, jew jekk irrimettejt hafna drabi wara xulxin. Id-deidratazzjoni tista' twassal għal problemi tal-kliwi li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk qed tingħata kura għal insuffiċjenza tal-qalb akuta jew reċentement kellek attakk tal-qalb, għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni, bħal kollass jew diffikultajiet tiehu nifs. Dan jista' jwassal għal nuqqas tal-provvista ta' ossiġnu lit-tessuti li jista' jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk kellem problemi bil-fwied;
- jekk tixrob wisq alkoħol, jew kuljum jew inkella kultant (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkoħol").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina, u matul il-kura:

- dwar dak li tista' tagħmel biex timpedixxi d-deidratazzjoni
- jekk għandek "dijabete ta' tip 1" – dan it-tip ġeneralment jibda meta tkun għadek żgħir/a u l-ġisem tiegħek ma jipproduċix insulina.
- jekk tesperjenza telf malajr fil-piż, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, ikollok hafna għatx, in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas u għeja mhux tas-soltu, in-nifs jinxtamm helu, toghma helwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoaċidosi dijabetika" – problema li tista' tiżviluppa bid-dijabete minħabba ż-żieda fil-livelli ta' "korpi ketoniċi" fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidosi dijabetika jista' jizzied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew b'żonn ikbar ta' insulina minħabba kirurġija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek 75 sena jew aktar, minħabba li ż-żieda fl-eliminazzjoni tal-awrina minħabba l-mediċina tista' taffettwa l-bilanċ tal-fluwidi f'għimek u żżid ir-riskju ta' deidratazzjoni. Sinjali possibbli huma elenkati f'sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli" taht "deidratazzjoni".
- jekk għandek 85 sena jew aktar m'għandekx tibda tiehu Synjardy.

- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliewi jew tal-passaġġ urinarju bid-deni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Synjardy sakemm tirkupra.

Riskju ta' aċidożi lattika.

Synjardy jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b' mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wieħed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b' dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taħt), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

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

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

- rimettar
- uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- buġħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' għeja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

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

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

Waqt it-trattament b' Synjardy, 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

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

Glukosju fl-urina

Minħabba l-mod ta' kif taħdem din il-mediċina, l-urina tiegħek ser tirriżulta pożittiva għaz-zokkor waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għax ma gietx studjata f' dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Synjardy

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hađt 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-dożaġġ ta' Synjardy. Huwa importanti hafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici), bħal Synjardy jistgħu jżidu r-riskju li titlef wisq fluwidu. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Synjardy. Sinjali possibbli li tkun qed titlef hafna fluwidu mill-ġisem tiegħek huma elenkati f'sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'.
- mediċini oħra li jnaqqsu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek bħall-insulina jew mediċina ta' tip "sulphonylurea". It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demm baxxi wisq (ipoglicemija).
- cimetidine, mediċina użata biex tikkura problemi tal-istonku.
- bronkodilaturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw biex jikkuraw l-ażżma.
- kortikosteroidi (li jittieħdu mill-ħalq, bħala injezzjoni, jew man-nifs), li jintużaw biex jikkuraw l-infjammazzjoni f'mard bħall-ażżma u l-artrite.
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-ricetturi ta' angiotensin II)
- mediċini li fihom l-alkoħol (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkoħol").
- aġenti tal-kuntrast jodinati (mediċini li jintużaw matul X-ray, ara sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Synjardy mal-alkoħol

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

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tużax Synjardy jekk inti tqila. Mhux magħruf jekk din il-mediċina tikkagunax ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx.

Metformin jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Mhux magħruf jekk empagliflozin jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Tużax Synjardy jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Synjardy għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Li tieħu Synjardy flimkien ma' mediċini msejħa sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli ta' zokkor fid-demm baxxi wisq (ipoglicemija), li jistgħu johloqu sintomi bħal roġħda, għaraq u bidla fil-vista, u jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża għodod jew makkinarju, jekk thossok stordut/a waqt li qed tieħu Synjardy.

3. Kif għandek tieħu Synjardy

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

Kemm għandek tieħu

Id-doża ta' Synjardy tvarja skont il-kundizzjoni tiegħek u d-doża ta' mediċini għad-dijabete li qed tieħu. It-tabib tiegħek se jaġġusta d-doża tiegħek skont il-bżonn u jgħidlek eżattament liema doża trid tieħu tal-mediċina.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek normalment se jibda t-trattament b'Synjardy billi jippreskrivi d-doża tal-pillola li tagħtik l-istess doża ta'----- metformin li qed tieħu diġà (850 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum), u d-doża l-aktar baxxa ta' empagliflozin (5 mg darbtejn kuljum). Jekk inti diġà qed tieħu ż-żewġ mediċini separatament, it--tabib tiegħek se jibda t-trattament b'pilloli ta' Synjardy li jagħtuk l-istess ammont tat-tnejn li huma. Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa.

Meta tieħu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola shiħa mal-ilma.
- Ħu l-pilloli mal-ikel sabiex tnaqqas il-possibbiltà li tiddardar.
- Ħu l-pillola darbtejn kuljum mill-ħalq.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal Synjardy flimkien ma' mediċina oħra kontra d-dijabete. Ftakar biex tieħu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagġusta d-doża sabiex jikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.

Id-dieta u l-eżerċizzju ser jgħinu lil ġisem tiegħek jużaw iz-zokkor aħjar. Huwa importanti li tibqa' fuq programm ta' dieta u eżerċizzju kif rakkomandat mit-tabib tiegħek waqt li qed tieħu Synjardy.

Jekk tieħu Synjardy aktar milli support

Jekk tieħu pilloli ta' Synjardy aktar milli support, jista' jkollok aċidożi lattika. Is-sintomi ta' aċidożi lattika m' humiex speċifiċi bħal thossok ma tiflahx ħafna, rimettar, uġiġh fl-istonku b'bugħawwieġ, thossok ġeneralment ħazin u għajjen ħafna, u jkollok diffikultà tieħu nifs. Sintomi oħrajn huma tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-taħbit tal-qalb. **Jekk thossok hekk, jista' jkollok bżonn kura l-isptar immedjata, għaliex l-aċidożi lattika tista' twassal għal koma. Waqqaf din il-mediċina immedjatament u kkuntattja lil tabib jew l-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2). Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.**

Jekk tinsa tieħu Synjardy

Jekk taqbez doża, hu Synjardy hekk kif tiftakar. Jekk ma tiftakarx sad-doża li jmiss, aqbez id-doża li ma ħadtx u kompli bl-iskeda regolari tiegħek. M'għandekx tieħu doża doppja ta' din il-mediċina.

Jekk tieqaf tieħu Synjardy

Tiqafx tieħu Synjardy qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tieqaf tieħu Synjardy.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

Aċidożi lattika, li tidher b'mod rari ħafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 persuna)

Synjardy jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tieqaf tieħu Synjardy u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

Ketoacidosi dijabetika, li tfeġġ rament (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)

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

- zieda fil-livelli ta' "korpi ketaċoniċi" fl-awrina jew fid-demmi tiegħek
- telf malajr fil-piż
- thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
- uġiġh fl-istonku
- ikollok ħafna għatx
- in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- ngħas jew għeja mhux tas-soltu
- in-nifs jinxtamm ħelu, toġhma ħelwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq.

Dan jista' jseħh irrispettivament mil-livell ta' glukozju fid-demmi. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf temporanjament jew b'mod permanenti l-kura tiegħek b'Synjardy.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tinduna l-effetti sekondarji li ġejjin:

Livell ta' zokkor fid-demmi baxx (ipoglicemija), li ġie osservat b'mod komuni ħafna, jista' jaffettwa iktar minn persuna 1 f'10).

Jekk tiehu Synjardy ma' medicina oħra li tista' tikkaguna livell baxx ta' zokkor fid-demmi, bħal sulphonylurea jew insulina, ir-riskju li jkollok zokkor fid-demmi baxx hu oġġla. Is-sinjali livell ta' zokkor fid-demmi baxx jistgħu jinkludu:

- roġħda, għaraq, thossok anzjuż jew konfuż, qalb tħabbat bil-qawwi.
- ġuħ kbir, uġiġh ta' ras

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif għandek tittratta l-livelli ta' zokkor fid-demmi baxx u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali t'hawn fuq. Jekk ikollok xi sintomi ta' livell ta' zokkor fid-demmi baxx, kul pilloli tal-glukosju, bukkun b'ammont għoli ta' zokkor jew ixrob xi meraq tal-frott. Kejjel iz-zokkor fid-demmi jekk possibbli u strieh.

Infezzjoni tal-passaġġ urinarju, li ġie osservat komunement (li tista' taffettwa sa persuna 1 f'10)

Is-sinjali ta' infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju huma:

- sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-urina
- urina li tidher m'ajpra
- uġiġh fil-pelvi, jew uġiġh f'nofs id-dahar (meta l-kliewi jkunu infettati)

Ħtieġa urgenti biex tagħmel l-awrina jew tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jistgħu jkunu dovuti għall-mod kif Synjardy jaħdem, iżda jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju, għalhekk jekk tinduna b'zieda f' sintomi bħal dawn, għandek tikkuntattja wkoll lit-tabib tiegħek.

Deidratazzjoni, li ġiet osservata b'mod mhux komuni (li tista' taffettwa sa persuna 1 f'100)

Is-sinjali ta' deidratazzjoni mhumiex speċifiċi, iżda jistgħu jinkludu:

- għatx mhux tas-soltu
- rasek fl-arja jew stordament malli tqum bilwieqfa
- ħass ħażin jew tintilef minn sensik

Effetti sekondarji oħra waqt li qed tiehu Synjardy:

Komuni ħafna

- thossok ma tiflaħx (nawseja), rimettar
- dijarea jew uġiġh fl-istonku
- nuqqas ta' aptit

Komuni

- infezzjoni ġenitali kkawzata minn fungi (traxx)
- tgħaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieġ li tgħaddi aktar urina mis-soltu

- ħakk
- bidliet fil-mod kif ittiegħem l-affarijiet-
- għatx
- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet fil-livelli ta' xaħam fid-demem (kolesterol) fid-demem tiegħek

Mhux komuni

- titqanzah jew ugiġħ biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina
- it-testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet relatati mal-funzjoni tal-kliwi (krejatinina jew ureja)
- testijiet tad-demem jistgħu juru żidiet fl-ammont ta' ċelloli tad-demem ħomor fid-demem tiegħek (ematokrit)

Rari ħafna

- tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12 fid-demem
- anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- ħmura fil-ġilda (eritema) jew raxx bil-ħakk (urtikarja)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Synjardy

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-folja u fuq il-kaxxa tal-kartun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Synjardy

Is-sustanzi attivi huma empagliflozin u metformin.

Kull Synjardy 5 mg/850 mg pillola miksija b'rita fiha 5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull Synjardy 5 mg/1,000 mg pillola miksija b'rita fiha 5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

Kull Synjardy 12.5 mg/850 mg pillola miksija b'rita fiha 12.5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pillola miksija b'rita fiha 12.5 mg empagliflozin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

Is-sustanzi l-oħrajn huma:

- Qalba tal-pillola: maize starch, copovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
- Kisja tar-rita: hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171), talc.

Synjardy 5 mg/850 mg u Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli fihom ukoll iron oxide yellow (E172).
Synjardy 12.5 mg/850 mg u Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli fihom ukoll iron oxide black (E172) u iron oxide red (E172).

Kif jidher Synjardy u l-kontenut tal-pakkett

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'ritahuma ovali, ta' lewn abjad fl-isfar, mzaqqa fuq żewġ naħat. Għandhom "S5" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "850" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija 19.2 mm twila u għandha wisa' ta' 9.4 mm.

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita huma ovali, ta' lewn isfar fil-kannella, mzaqqa fuq żewġ naħat. Għandhom "S5" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "1000" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija 21.1 mm twila u għandha wisa' ta' 9.7 mm.

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita huma ovali, ta' lewn abjad fir-roża, mzaqqa' fuq żewġ naħat. Għandhom "S12" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "850" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija 19.2 mm twila u għandha wisa' ta' 9.4 mm.

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita huma ovali, ta' lewn vjola fil-kannella, mzaqqa' fuq żewġ naħat. Għandhom "S12" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "1000" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija 21.1 mm twila u għandha wisa' ta' 9.7 mm.

Il-pilloli jigu f'folji perforati tad-doża tal-unità tal-PVC/PVDC/aluminju. Id-daqsijiet tal-pakkett huma ta' 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, u 100 x 1 pilloli miksijin b'rita u pakketti multipli li fihom 120 (2 pakketti ta' 60 x 1), 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) u 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

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

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

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

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

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

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

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

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

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

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

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

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

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

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

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

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

Opinjoni tas-CHMP

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

Konklużjoni ġenerali

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

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