

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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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 kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola ovali, ta' lewn abjad fl-isfar, mzaqqa 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, mzaqqa 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, mzaqqa 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, mzaqqa 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 f'adulti ta' 18-il sena u ikbar bid-dijabete mellitus ta' tip 2 flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju sabiex itejjeb il-kontroll glicemiku

- f'pazjenti kkontrollati b'mod adegwat fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu
- f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat bil-metformin flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-glukosju li jinkludu l-insulina (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1 għal-data disponibbli fuq kombinazzjonijiet differenti).
- f'pazjenti li diġà qed jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin bħala pilloli separati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Id-doża għandha tkun skont l-individwu fuq il-bażi 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 b'mod adegwat b'monoterapija tal-metformin jew metformin flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-glukosju li jinkludu l-insulina

F'pazjenti li d-dijabete tagħhom mhix ikkontrollata b'mod adegwat b'metformin waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-glukosju, 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 jehtieġu kontroll glicemiku aktar strett, id-doża tista' tizdied 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-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuza f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi minn moderat għal sever (tneħħija tal-krejinina < 60 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

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 jirrizulta fi tnaqqis fl-effikaċja ta' empagliflozin. Minhabba li metformin jittneħħa mill-kliewi u huwa aktar probabbli li pazjenti anzjani jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, Synjardy għandu jintuża 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 oġġha għal żvojtjar ta' volum għandu jiġi kkonsidrat (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 ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli

Metodu ta' kif għandu jingħata

Synjardy għandu jittieħed 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 jiehu doża, din għandha tittieħed hekk kif il-pazjent jiftakar. Madankollu, doża doppja m'għandhiex tittieħed 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.
- Ketoaċidożi dijabetika, prekoma dijabetika.
- Insuffiċjenza tal-kliewi jew disfunzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 60 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-alkohol, alkoholiżmu (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-dem, inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhux magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ f'doži oġġha ta' empagliflozin.

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

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-ketoacidosi għandhom jitqiesu.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġġla 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-htigijiet ta' insulina minhabba mard mediku akut, kirurġija jew abbuż ta' alkohol. 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 ssehh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete ta' tip 1 jiġu kkurati b'inibituri ta' SGLT2.

Aċidozi lattika

L-aċidozi lattika hija rari hafna, iżda kumplikazzjoni metabolika serja (mortalità għolja jekk ma tinghatax kura immedjata) li tista' ssehh minhabba l-akkumulazzjoni ta' metformin. Każijiet irrapportati ta' aċidozi lattika f'pazjenti li qed jieħdu metformin sehhew l-aktar f'pazjenti dijabetiċi b'insuffiċjenza tal-kliewi jew aggravament akut tal-funzjoni tal-kliewi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' ssir indebolita, pereżempju fil-każ ta' deidrazzjoni (dijarea severa jew rimettar) jew meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija diuretika u meta tinbeda terapija b'mediċina mhux steroidali kontra l-infjammazzjoni (NSAID). Fil-kundizzjonijiet akuti elenkati, metformin għandu jitwaqqaf temporanjament.

Għandhom jitqiesu fatturi ta' riskji assoċjati oħrajn sabiex tiġi evitata l-aċidozi lattika bħal dijabete mhux ikkontrollata tajjeb, ketozi, sawm fit-tul, tehid eċċessiv ta' alkohol, indeboliment tal-fwied u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu (bħal insuffiċjenza kardijaka mhux kumpensata, infart mijokardijaku akut) (ara sezzjoni 4.3).

Ir-riskju ta' aċidozi lattika jrid jiġi kkunsidrat f'każ ta' sinjali mhux speċifiċi bħal bughawwieġ fil-muskoli, disturbi diġestivi bħal uġiġh ta' żaqq u astenja severa. Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jinnotifikaw dawn is-sinjali minnufih lit-tobba tagħhom jekk isehhu, l-aktar jekk il-pazjenti qabel kellhom tolleranza tajba għal Synjardy. Synjardy għandu jitwaqqaf, tal-anqas temporanjament, sakemm is-sitwazzjoni tiġi ċċarata. L-introduzzjoni mill-ġdid ta' Synjardy għandha tiġi diskussa b'kunsiderazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju fuq bazi individwali kif ukoll tal-funzjoni tal-kliewi.

Dijanjozi

L-aċidozi lattika hija kkaratterizzata minn dispneja aċidotika, uġiġh ta' żaqq u ipotermija segwiti minn koma. Is-sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem, livelli ta' lactate tal-plasma oġġla minn 5 mmol/l, u żieda fl-intervall tal-anjoni u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Fil-każ ta' aċidozi lattika, il-pazjent għandu jiddaħhal l-isptar minnufih (ara sezzjoni 4.9).

It-tobba għandhom iwissu lill-pazjenti dwar ir-riskju u s-sintomi ta' aċidozi lattika.

Indeboliment tal-kliewi

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni, tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied se jirrizulta fi tnaqqis fl-effikaċja ta' empagliflozin. Metformin jitnehha mill-kliewi. Għalhekk, il-livelli tal-krejinina fis-serum għandhom ikunu determinati qabel ma tinbeda l-kura u regolarment minn hemm 'il quddiem:

- tal-anqas darba fis-sena f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi
- tal-anqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti b'livelli tal-krejinina fis-serum fil-limitu ta' fuq tan-normal u f'pazjenti anzjani.

It-tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi huwa frekwenti u asintomatiku f'pazjenti anzjani. Għandha tiġi eżerċitata kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi indebolita, pereżempju fil-każ ta' deidrazzjoni jew meta tinbeda kura antiipertensiva jew kura bid-dijuretiċi u meta tinbeda kura b'mediċina antiinfjammatorja nonsteroidali (NSAID).

F'dawn il-każijiet, huwa rakkomandat ukoll li jsir kontroll tal-funzjoni tal-kliewi qabel jinbeda t-trattament b'Synjardy.

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 minhabba l-komponent ta' metformin (ara sezzjoni 4.3).

Hsara fil-fwied

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

Kif għandu jingħata aġent tal-kuntrast jodinati

L-ġhoti intravaskulari ta' materjali tal-kuntrast jodinati fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi. Dan jista' jwassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika. Għalhekk, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf qabel jew fiż-żmien tat-test u ma għandux jitkompla qabel ma jkunu għaddew tal-anqas 48 siegħa, u biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstab li ma komplix tiddeterjora (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Minhabba li dan il-prodott mediċinali fih il-metformin, il-kura għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija elettiva b'anesteżija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew peridurali. Il-kura normalment ma għandhiex titkompla qabel ma jkunu għaddew 48 siegħa wara l-kirurgija u biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet evalwata mill-ġdid u tinstab li hija normali.

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-demm (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ikkaġunat minn empagliflozin, jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti li għandhom mard kardjovaskulari magħruf, pazjenti li jkunu qed jiehdu 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), monitoraġġ attent tal-istat tal-volum (eż. eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demm, 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

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bhala 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-sfond ta' metformin (ara sezzjoni 4.8). Infezzjoni kkumplikata tal-passaġġ urinarju (eż. pijelonefrite jew urosepsis) ġiet osservata bi frekwenza simili f'pazjenti kkurati b'empagliflozin meta mqabbel ma' placebo. Madanakollu, interruzzjoni temporanja tal-kura għandha tiġi kkonsidrata f'pazjenti b'infezzjonijiet kkumplikati tal-passaġġ urinarju.

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 friskju akbar ta' żvojtjar ta' volum. 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.

Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

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

Ma twettaq 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 tintuza ma' empagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq empagliflozin

Dejta *in vitro* tissuggerixxi 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-tehid uman OAT3, OATP1B1, u OATP1B3, imma mhux OAT1 u OCT2. Empagliflozin huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' rezistenza 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 konċentrazzjonijiet ta' empagliflozin fil-plażma (C_{max}) u żieda ta' 53% fl-erja ta' taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni mal-hin (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 li saru fuq voluntiera b'saħħithom jissuggerixxu 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 jimpedixxix, jinattivax, jew jinduċi isoformi ta' CYP450. Empagliflozin ma jimpedixxix 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 jimpedixxix 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 f' C_{max} ta' digoxin. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

Empagliflozin ma jimpedixxix it-trasportaturi tat-tehid 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-tehid huma kkonsidrati improbabbli.

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

Metformin

Kombinazzjonijiet li mhumiex rakkomandati

Hemm riskju miżjud ta' aċidożi lattika f'intossikazzjoni akuta bl-alkoħol (b'mod partikolari fil-każ ta' sawm, malnutriment jew indeboliment tal-fwied minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjoni 4.4) Il-konsum ta' alkoħol u prodotti mediċinali li fihom l-alkoħol għandu jiġi evitat.

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

L-għoti intravaskulari ta' aġenti tal-kuntrast jodinati fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi, u dan jirriżulta f'akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' aċidożi lattika. Għalhekk, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf qabel jew fiż-żmien tat-test u ma għandux jitkompla qabel ma jkunu għaddew 48 siegħa, u biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstab li ma komplix tiddeterjora (ara sezzjoni 4.4)

Kombinazzjoni li teħtieġ prekawzjonijiet għall-użu

Il-glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistematiċi u lokali), l-agonisti ta' beta-2, u d-dijuretici għandhom attività ipergliċemika intrinsika. Il-pazjent għandu jkun informat u għandu jsir monitoraġġ aktar frekwenti tal-livell tal-glukosju tad-demm, b'mod speċjali fil-bidu tal-kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali antiipergliċemiku għandha tkun aġġustata matul il-kura bil-prodott mediċinali l-iehor u meta jitwaqqaf.

Insulina u sekretagogi tal-insulina

L-insulina u sekretagogi tal-insulina, bħal sulphonylureas, jistgħu jgħollu r-riskju ta' ipogliċemija. Għalhekk, doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagog tal-insulina, għandha mnejn tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija 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-annimali wrew li empagliflozin jgħaddi mis-sekonda waqt l-ahħar 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'annimali wrew effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Dejta limitata tissuġġerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhuwiex assoċjat ma' riskju miżjud ta' malformazzjonijiet kongenitali.. Studji f'annimali bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin jew b'metformin waħdu wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'doži aktar għoljin ta' metformin waħdu (ara sezzjoni 5.3).

Meta pazjenta tippjana li tinqabad tqala, u matul it-tqala, huwa rakkomandat li d-dijabete ma tiġix ikkurata b'dan il-prodott mediċinali, u minflok tista' tintuża l-insulina biex iżzomm 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-halib 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-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta disponibbli mill-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' empagliflozin u metformin fil-halib 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-hila 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' 7,052 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 4,740 pazjent kienu kkurati b'empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin.

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 giet 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 1: 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 genitali ohra ^{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			Ketoacidosi Dijabetika ^{a, b}	Acidożi lattika ³ Deficjenza ta' vitamina B12 ^{3, 4}
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-toghma 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' taht il-ġilda</i>		Hakk (ġeneralizzat)			Eritema ³ Urtikarja ³
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mogħdija tal-awrina ^{1, 2}	Disurja ²		

¹ Ara s-sottosezzjonijiet hawn taht 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'kazijiet rari hafna, f'deficjenza klinikament sinifikanti ta' vitamina B12 (eż. enemija megaloblastika)

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

^a derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-sueq

^b ara sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ipoglicemija

Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija fl-isfond fl-istudji rispettivi.

Ipoglicemija globali

Il-frekwenza ta' pazjenti b'avvenimenti ipoglicemiċi kienet simili għal empagliflozin u placebo bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. Żieda fil-frekwenza kienet innutata meta empagliflozin ingħata

bhala terapija aġġuntiva ma' metformin u sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%) u bhala terapija aġġuntiva ma' metformin u insulina (empagliflozin 10 mg: 31.3%, empagliflozin 25 mg: 36.2%, placebo 34.7%).

Ipoglicemija maġġuri (ipoglicemija li teħtieġ l-ġhajjnuna)

Il-frekwenza ta' pazjenti b'avvenimenti ipoglicemiċi maġġuri kienet baxxa (< 1%) u simili għal empagliflozin u placebo bhala terapija aġġuntiva ma' metformin. Avvenimenti ipoglicemiċi maġġuri seħħew f'0.5%, 0% u 0.5% tal-pazjenti kkurati b'empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg u placebo meta mogħtija bhala terapija aġġuntiva ma' metformin u insulina, rispettivament. L-ebda pazjent ma kellu avveniment ipoglikemiku maġġuri fil-kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea.

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rrapportata bhala avveniment avvers kienet oghla f'pazjenti li ngħataw empagliflozin 10 mg (8.8%) mqabbla ma' empagliflozin 25 mg (6.6%) jew placebo (7.8%). Bhal fil-każ ta' placebo, 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 (hafifa, moderata, severa) tal-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienet simili għall-placebo. Avvenimenti ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienu rrapportati l-aktar frekwenti għal empagliflozin 10 mg imqabbel ma' placebo 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' placebo (1.3%), u kienu rrapportati bi frekwenza akbar għal empagliflozin mqabbel ma' placebo 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-mġhodija tal-awrina

Kif mistenni mill-mekkanizmu ta' azzjoni, żieda fil-mogħdija tal-awrina (kif ivvalutata mit-ftitxija ta' PT inkluz pollakijurja, polijurja u nokturja) kienet osservata bi frekwenza oghla f'pazjenti kkurati b' metformin li ngħataw empagliflozin 10 mg (3.0%) u empagliflozin 25 mg (2.9%) meta mqabbla ma' placebo (1.4%) bhala terapija aġġuntiva ma' metformin. Iż-żieda fil-mogħdija tal-awrina kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rrapportata 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-demmi (ambulatorja) mnaqsa, pressjoni tad-demmi 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 bhala terapija aġġuntiva ma' metformin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 kinetix 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 seħhet aċidoži lattika f'ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva hafna 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 jinbeda 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-dem, Kodiċi ATC: A10BD20

Mekkanizmu ta' azzjoni

Synjardy jikkombina żewġ prodotti mediċinali antiiperglicemiċi li għandhom mekkanizmi 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 hafna (IC_{50} ta' 1.3 nmol) kompetitiv 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 ruhu sew fil-kliewi, filwaqt li ftessuti 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-gdid ta' glukosju fil-kliewi. L-ammont ta' glukosju li jitneħħa mill-kliewi permezz ta' dan il-mekkanizmu huwa dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' glukosju fid-dem u GFR. L-impediment ta' SGLT2 f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u iperglicemija jwassal għal eliminazzjoni eċċessiva ta' glukosju fl-awrina.

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 ikla. Il-mekkanizmu 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-β - Homeostasis Model Assessment-B). Barra minn hekk, l-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina jqaqas 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-demmm.

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 jgħallax ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' 3 mekkaniżmi:

- inaqas il-produzzjoni ta' glukosju tal-fwied billi jimpedixxi l-glukoneoġenesi u l-glikoġenolisi,
- fil-muskoli, billi jżid is-sensittività għall-insulina, itejjeb it-teħid 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-metabolizmu tal-lipidi. Dan intwera f' dozi 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

B'kollox 4,704 pazjenti b' dijabete ta' tip 2 kienu kkurati f'7 studji kliniċi double blind, ikkontrollati bi placebo jew b' mod attiv li damu tal-anqas 24 ġimgħa, li minnhom 1,109 pazjenti ngħataw empagliflozin 10 mg u 1,863 pazjent ngħataw empagliflozin 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. Minn dawn, total ta' 530 pazjent ingħataw empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin flimkien mal-insulina, li minnhom 266 pazjent kienu kkurati b' empagliflozin 10 mg u 264 b' empagliflozin 25 mg.

It-trattament ta' empagliflozin flimkien ma' metformin bi jew mingħajr prodotti mediċinali kontra d-dijabete ohrajn (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-pessjoni tad-demmm sistolika u dijastolika. 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 jkunu jeħtieġu salvataġġ glicemiku għal empagliflozin 10 g u placebo. F'pazjenti li għandhom 75 sena u ikbar, kien osservat tnaqqis numerikament aktar baxx fl-HbA1c bil-kura b' empagliflozin. Linja bazi oghla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA1c.

Empagliflozin bhala terapija aġġuntiva ma' metformin, sulphonylurea, pioglitazone

Empagliflozin bhala terapija aġġuntiva ma' metformin, metformin u sulphonylurea, jew pioglitazone u metformin irrizulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) fl-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' placebo (Tabella 2). Barra minn hekk, irrizulta fi tnaqqis klinikament validu f'FPG, u fil-piż pressjoni tad-demmi sistolika u diastolika, meta mqabbel ma' placebo.

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

Tabella 2: Rizultati ta' effikaċja fi studji ta' 24 ġimgha kkontrollati bi placebo

Terapija aġġuntiva ma' metformin^a			
	Placebo	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-placebo 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-placebo 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-placebo ¹ (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
Terapija aġġuntiva ma' metformin u sulphonylurea^a			
	Placebo	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-placebo 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-placebo 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 baži 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 baži (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja baži 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 jiksbu HbA1c < 7% b'linja baži HbA1c ≥ 7%²			
	8.5	22.4	28.5
N	124	125	127
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	79.45	79.44	80.98
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	125.5	126.3	126.3
Bidla mil-linja baži 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' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet miġjuba l'quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-għoti 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 baži

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 $p < 0.01$

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 qeghdin fuq metformin biss, it-trattament b'empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis superjuri f'HbA1c (Tabella 3), u tnaqqis klinikament validu fil-FPG, meta mqabbel ma' glimepiride. Empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem, fil-piż tal-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 3: Rizultati ta' effikaċja wara 104 ġimgħat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabbel 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 jkissbu 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' analizi sħiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet imexxija 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ġħoti 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 konkomitanti 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 ġab titjib statistikament sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-placebo (Tabella 4).

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 4: Rizultati tal-effikaċja f'Ġimghat 18 u 52 fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bhala 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 bhala rizultat 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 bhala terapija addizzjonali għal insulina bażali

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bhala 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 5).

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

Tabella 5: 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 miġjuba '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 biz-żewġ dozi 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 dozi ta' empagliflozin flimkien ma' linagliptin 5 mg taw tnaqqis statistikament sinifikanti fl-FPG-- u l-pessjoni tad-demm. Iż-żewġ dozi taw tnaqqis statistikament sinifikanti simili fil-piż tal-gisem, 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 inzamm 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' dozi ta' darbtejn kuljum ta' empagliflozin fuq terapija fl-isfond ta' metformin wasslu għal tnaqqis paragonabbli fl-HbA1c versus korsijiet ta' dozi 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.

Riskju kardjovaskulari

F' metanalizi prospettiva, speċifikata minn qabel ta' kazijiet kardjovaskulari aġġudikati indipendentement minn 12-il studju kliniku ta' Fazi 2 u 3 li kienu jinvolvu 10,036 pazjent b' dijabete ta' tip 2, il-kura b' empagliflozin ma kinitx assoċjata ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari.

Glukosju sagħtejn wara ikla

It-trattament b' empagliflozin bhala 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 ġimgha (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 bazi $\geq 9\%$

F' analizi speċifikata minn qabel ta' individwi bl-HbA1c fil-linja bazi $\geq 9.0\%$, il-kura b' empagliflozin 10 mg jew 25 mg bhala terapija aġġuntiva ma' metformin irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c f' Ġimgha 24 (bidla medja aġġustata mil-linja bazi 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' Ġimgha 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 Ġimgha 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 ġimgha 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-demem (Tabella 6). Trattament b' empagliflozin ipprova tnaqqis f' SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqiegħda.

Tabella 6: Rizultati ta' effikacija wara 12-il ġimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm 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' analizi 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-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pessjoni għolja

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

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

⁵ Il-medja aġġustata għal DBP tal-linja bażi, HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pessjoni 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-pessjoni sistolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) mqabbel ma' placebo (-0.5 mmHg) u fil-pessjoni diastolika tad-demm (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-demm fid-dijabete ta' tip 2. Analizi tar-rizultati għal pazjenti b'piz żejned 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 dawk b' dieta biss 20.6 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, ($p = 0.011$), u kontra dawk 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-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Synjardy f'wiehed jew iktar sottosettijiet 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-ghoti flimkien ta' dozi korrispondenti ta' empagliflozin u metformin bħala pilloli individwali.

L-ghoti ta' empagliflozin/metformin 12.5 mg/1,000 mg f'kundizzjonijiet meta l-persuna tkun kiolet 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-ghoti mill-halq, empagliflozin ġie assorbit malajr b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma f'medjan ta' t_{max} li sehhew 1.5 sigħat wara d-doża. Minn hemm 'il quddiem, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma naqsu f'manjiera bifazika 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 wahda u tal-istat fiss ta' empagliflozin kienu simili li jissuġerixxi farmakokinetiċi lineari fir-rigward tal-hin. 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 koncentrazzjonijiet iktar baxxi ta' empagliflozin fil-plażma (C_{min}).

L-ghoti ta' empagliflozin 25 mg wara teħid ta' ikla b'hafna xaham u hafna kaloriji rriżulta f'esponiment f'it 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' xaham 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 prinċipali 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* jissuggerixxu li r-rotta prinċipali 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-konċentrazzjonijiet 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-kreatinina < 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-kreatinina 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-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC kienet stmata li kienet 13.5% oghla f'persuni mill-Azja b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m², meta mqabbla ma' individwi mhux Azjatiċi 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-doži u l-iskedi tad-doži rakkomandati ta' metformin, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24 sa 48 siegħa u huma ġeneralment 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-doži 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-oghla 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-kliwi 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-kliwi hija indebolita, l-eliminazzjoni mill-kliwi 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 doži waħdanin: wara doži waħdanin ta' metformin hydrochloride 500 mg, il-pazjenti pedjatriċi wrew profil farmakokinetiku simili għal dak osservat f'adulti b'saħħithom.

Studju dwar doži multipli: Wara doži 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 doži

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-fizjologija tal-kliewi, il-bilanċ tal-elettroliti u l-istat tal-aċidu/baži-. Madankollu, l-ipokloremija biss kienet meqjusa avversa f'espożizzjonijiet ta' madwar 9 u 3 darbiet 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-ġhoti flimkien ta' empagliflozin u metformin f'espożizzjonijiet ta' madwar 14-il darba l-espożizzjoni AUC klinika ta' empagliflozin assoċjata mal-ogħla doża, u 4 darbiet 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'animali gerriema u klieb, sinjali ta' tossicità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' empagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 darbiet 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-metabolizmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopiki li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliewi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esagerata fuq il-kliewi li ġiet osservata f'xi speċi kienet tinkludi twessigh tubulari, u mineralizzazzjoni tubulari u pelvika f'madwar 4 darbiet l-esponiment ta' AUC kliniku ta' empagliflozin marbuta mad-doża ta' 25 mg.

Empagliflozin mhux ġenotossiku.

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinoġenicità, 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 (emangjomas) 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-kliewi 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-kliewi u rotta tal-kliewi li ma tirriflettix il-bniedem. It-tumuri fil-kliewi 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 doži terapewtiċi. Empagliflozin li ngħata waqt il-perijodu ta' organoġenesi ma kienx teratoġeniku. F'doži 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 sehhet 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 medicina ta' 13-il-gimgha.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ibbazat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži 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 li għandu jittiehed meta jintrema

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 EFFIKAĊI 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 konċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

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' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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 wiehed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 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 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

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' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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 wiehed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 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 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

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. 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/1/15/1003/019 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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 wiehed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 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 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

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. 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/1/15/1003/028 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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 wiehed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, kull wiehed fiha 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 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

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

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

- 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, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Synjardy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Synjardy
3. Kif għandek tiehu Synjardy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen 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 jisimhom empagliflozin u metformin.

- Empagliflozin jaħdem billi jimblokka proteina fil-kliewi li tissejjah kotrasportatur 2 tas-sodju-glukosju (SGLT2). SGLT2 jipprevjeni l-glukożju (iz-zokkor fid-demmm) milli jintilef fl-awrina billi jassorbi l-glukożju lura għal ġol-fluss tad-demmm waqt li d-demmm qed jiġi ffiltrat fil-kliewi. Billi timblokka din il-proteina, il-mediċina telimina z--zokkor fid-demmm permezz tal-awrina. Dan jgħin ibaxxi l-livelli ta' zokkor fid-demmm, li huma għoljin wisq f'pazjenti b'dijabete tat--tip 2.
- Metformin jaħdem f'mod differenti biex ibaxxi l-livelli ta' zokkor fid-demmm, 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. Dawn jistgħu jkunu mediċini li jittieħdu mill-ħalq jew insulina li tittieħed b'injezzjoni.

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 ġismek 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 allergiku għal empagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, pereżempju b'iperglicemija severa (zokkor tad-demm għoli), nawsjja, rimettar, deidrazzjoni, telf tal-piż rapidu jew ketoacidozi. Il-ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejhin “korpi ketoniċi” jakkumulaw fid-demm u dan jista' jwassal għal pre-koma diabetika. Sintomi jinkludu telf ta' piż malajr, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, nifs mghaġġel u fil-fond, ngħas in-nifs ikollu riħa ħelwa mhux tas-soltu.
- jekk kellek prekoma diabetika;
- jekk għandek problemi bil-kliwi;
- 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' acidozi lattika (ara “Twissijiet u prekawzjonijiet”);
- jekk tlift hafna ilma minn ġismek (deidratazzjoni), eż. minħabba dijarea li damet għal żmien twil jew severa, jew jekk irrimettejt hafna drabi wara xulxin. Id-deidrazzjoni tista' twassal għal problemi tal-kliwi li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' acidozi 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' acidozi 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:

- 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 mghaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas u għeja mhux tas-soltu, in-nifs jinxtamm ħelu, toghma ħelwa jew metallika f'halqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' “ketoacidosi diabetika” – 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 ketoacidosi diabetika jista' jżidied 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'ġismek 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 thossok ma tiflaħx, ikollok dijarea jew id-deni, jew jekk m'intix kapaċi tiekol jew tixrob. Dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jikkawżaw deidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek tieqaf tieħu Synjardy sakemm tirkupra sabiex tevita li titlef wisq fluwidu tal-ġisem.
- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliewi jew tal-passaġġ urinarju bid-deni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Synjardy sakemm tirkupra.
- jekk tehtieg injezzjoni ta' agent tal-kuntrastr li fih il-jodju, pereżempju qabel X-ray jew skenn. Jeħtieġ li tghid lit-tabib tiegħek u tieqaf tieħu din il-mediċina qabel, jew fil-hin tal-X-ray u għal jumejn jew iżjed wara skont kif ikunu qed jaħdmu l-kliewi tiegħek. It-trattament b'agent tal-kuntrastr jodināt jista' jnaqqas il-funzjoni tal-kliewi tiegħek u jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji minhabba l-komponent ta' metformin. Kun ċert li tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar meta tista' tkompli l-kura tiegħek.
- jekk inti se jkollok operazzjoni taħt anesteżija. Għandek tieqaf tieħu Synjardy tal-inqas 48 siegħa qabel tippjana li jkollok kirurgija b'anesteżija ġenerali, fl-ispina jew peridurali u ma għandekx terġa' tibda tieħu tal-inqas qabel 48 siegħa wara. Minhabba l-komponent ta' metformin, l-ġhoti flimkien tal-anesteżija jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar kif għandek tieqaf tieħu u terġa' tibda tieħu l-mediċina tiegħek.

Jekk jogħġbok innota r-riskju partikolari li ġej ta' aċidożi lattika.

Minhabba l-komponent ta' metformin, Synjardy jista' jikkawża kumplikazzjoni rari hafna, iżda serja hafna msejja aċidożi lattika, b'mod partikolari jekk il-kliewi tiegħek mhux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li tiżviluppa aċidożi lattika jizdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata tajjeb, sawm fit-tul jew teħid eċċessiv ta' alkoħol, nuqqas ta' fluwidu fil-ġisem (deidrazzjoni) minhabba dijarea severa jew rimettar, problemi bil-fwied u kwalunkwe kundizzjoni fi kwalunkwe parti tal-ġisem li għandha nuqqas ta' ossiġnu (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Huwa importanti li tikkonforma mal-istruzzjonijiet tiegħek dwar it-teħid ta' mediċini u djetetiċi u programm ta' eżerċizzju regolari għaliex dan jista' jnaqqas ir-riskju ta' aċidożi lattika.

Il-bidu ta' aċidożi lattika jista' jkun sottili u s-sintomi jistgħu ma jkunux speċifiċi bħal rimettar, uġiġħ ta' żaqq b'bughawwieġ, thossok ġeneralment hazin u għajjen hafna, u jkollok diffikultà tieħu nifs. Sintomi oħrajn jinkludu tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u t-taħbit tal-qalb.

Jekk ikollok uħud minn dawn is-sintomi, għandek tfittex attenzjoni medika immedjata, għaliex l-aċidożi lattika tista' twassal għal koma. Waqqaf Synjardy immedjatament u kkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih.

Funzjoni tal-kliewi

Il-kliewi tiegħek se jiġu ttestjati permezz ta' test tad-demem qabel tibda tieħu u waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

Glukosju fl-urina

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

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek tkun jekk qed tieħu:

- mediċina li tneħhi l-ilma mill-ġisem tiegħek (dijuretiku), bħal Synjardy tista' żżid ir-riskju li ttitlef wisq fluwidu. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Synjardy. Sinjali possibbli li tkun qed ttitlef hafna fluwidu mill-ġisem tiegħek huma elenkati f'sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'.
- mediċini oħra li jnaqqsu l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek bħall-insulina jew mediċina ta' tip "sulphonylurea". It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqas id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demem baxxi wisq (ipoglicemija).

- cimetidine, mediċina użata biex tikkura problemi tal-istonku.
- bronkodilaturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw biex jikkuraw l-ażżma.
- kortikosteroidi (li jittiehdu mill-ħalq, bħala injezzjoni, jew man-nifs), li jintużaw biex jikkuraw l-infjammazzjoni f'mard bħall-ażżma u l-artrite.
- mediċini li fihom l-alkoħol (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkoħol").
- aġenti tal-kuntrast jodinati (mediċini li jintużaw matul X-ray, ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Synjardy mal-alkoħol

Hemm riskju miżjud ta' aċidożi lattika wara konsum eċċessiv ta' alkoħol (b'mod partikolari fil-każ ta' sawm, malnutrizzjoni jew mard tal-fwied) Għalhekk, evita l-konsum ta' alkoħol u mediċini li fihom l-alkoħol meta tkun qed tiehu Synjardy (ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli").

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu 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 tiehu Synjardy flimkien ma' mediċini msejha sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli ta' zokkor fid-demm baxxi wisq (ipoglicemija), li jistgħu johloqu sintomi bħal roghda, 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 tiehu Synjardy.

3. Kif għandek tiehu Synjardy

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

Kemm għandek tiehu

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

Id-doża rrakkomandata 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 tiehu digà (850 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum), u d-doża l-aktar baxxa ta' empagliflozin (5 mg darbtejn kuljum). Jekk inti digà qed tiehu ż-żewġ mediċini separatament, it-tabib tiegħek se jibda t-trattament b'pilloli ta' Synjardy li jagħtuk l-istess ammont tat-tnejn li huma-.

Meta tiehu 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 tiehu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża sabiex jikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.

Id-dieta u l-eżerċizzju ser jgħinu lil gisem 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 suppost

Jekk tieħu pilloli ta' Synjardy aktar milli suppost, jista' jkollok aċidożi lattika. Is-sintomi ta' aċidożi lattika m' humiex speċifiċi bħal thossok ma tiflahx hafna, rimettar, uġigh fl-istonku b'bugħawwieġ, thossok ġeneralment hażin u għajjen hafna, u jkollok diffikultà tieħu nifs. Sintomi oħrajn huma tnaqqis fit-temperatura tal-gisem 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 4). 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 hadtx 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-demmi tiegħek jistgħu jizdiedu meta tieqaf tieħu Synjardy.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Waqqaf Synjardy u ara tabib malajr kemm jista' jkun jekk tinduna bl-effetti sekondarji serji jew potenzjalment serji li ġejjin:

Aċidożi lattika. Metformin, waħda mis-sustanzi attivi f' din il-mediċina, tista' tikkawża effett sekondarju rari hafna (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna) iżda serju magħruf bħala "aċidożi lattika". Din hija l-akkumulazzjoni ta' aċidu lattiku fid-demmi li tista' tikkawża l-mewt. L-aċidożi lattika hija emerġenza medika u trid tiġi kkurata l-isptar. Din taffettwa b' mod partikolari pazjenti li l-kliewi tagħhom mhux qed jaħdmu sew.

Is-sintomi ta' "aċidożi lattika" huma:

- nawseja jew thossok ma tiflahx hafna
- rimettar, uġigh fl-istonku
- bugħawwieġ fil-muskoli
- għeja kbira
- diffikultà tieħu nifs

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. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

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

Ketoaċidosi dijabetika, li tfeġġ rarament (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)

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

- zieda fil-livelli ta' "korpi ketaċoniċi" fl-awrina jew fid-demmi tiegħek
- telf malajr fil-piż

- thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
- uġigh fl-istonku
- ikollok hafna ghatx
- in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- nghan jew gheja mhux tas-soltu
- in-nifs jinxtamm helu, toghma helwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq.

Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell ta' glukozju fid-dem. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi 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-dem baxx (ipoglicemija), li ġie osservat b'mod komuni hafna, jista' jaffettwa iktar minn persuna 1 f'10).

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

- roġha, għaraq, thossok anzjuż jew konfuż, qalb thabbat bil-qawwi.
- ġuħ kbir, uġigh ta' ras

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif għandek tittratta l-livelli ta' zokkor fid-dem baxx u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq. Jekk ikollok xi sintomi ta' livell ta' zokkor fid-dem baxx, kul pilloli tal-glukosju, bukkun b'ammont għoli ta' zokkor jew ixrob xi meraq tal-frott. Kejjel iz-zokkor fid-dem 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' hruq meta tghaddi l-urina
- urina li tidher m'ajpra
- uġigh fil-pelvi, jew uġigh f'nofs id-dahar (meta l-kliewi jkunu infettati)

Htiega urġenti biex tagħmel l-awrina jew tagħmel l-awrina b' mod aktar frekwenti jistgħu jkunu dovuti għall-mod kif Synjardy jahdem, izda jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju, għalhekk jekk tinduna b'żieda 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 mhumieq speċifiċi, izda jistgħu jinkludu:

- ghatx mhux tas-soltu
- rasek fl-arja jew stordament malli tqum bilwieqfa
- hass hażin jew tintilef minn sensik

Effetti sekondarji oħra waqt li qed tiehu Synjardy:

Komuni hafna

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

Komuni

- infezzjoni ġenitali kkawżata minn fungi (traxx)
- tghaddi aktar urina mis-soltu jew tehtieg li tghaddi aktar urina mis-soltu
- hakk
- bidliet fil-mod kif ittieghem l-affarijiet-

Mhux komuni

- titqanzah jew uġiġh biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina

Rari hafna

- tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12 fid-demmm
- 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 l-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 imniżżla 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-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna 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 jġu 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 Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Il-Greċja

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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>.