

ANNESS I

SOMMARJU TAL KARATTERISTIČI TAL PRODOTT

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 shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola ovali, ta' lewn abjad fl-isfar, mzaqqa fuq żewġ naħat, miksija b'rita, imnaqqa 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, imnaqqa 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, imnaqqa 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, imnaqqa 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 u tfal b'età minn 10 snin 'il fuq għat-trattament ta' dijabete mellitus ta' tip 2 mad-dieta u l-eżerċizzju

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali ($eGFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

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 biżżejjed b'monoterapija tal-metformin jew metformin flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete

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

Meta Synjardy jintuża 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 jieħdu diġà jew l-eqreb doża terapewtikament adegwata ta' metformin (għall-qawwiet disponibbli ara sezzjoni 2).

Doża minsija

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

L-effikaċja glicemika ta' empagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi. Għat-tnaqqis tar-riskju kardjovaskulari bħala żieda ma' standard ta' kura, għandha tintuża doża ta' 10 mg empagliflozin kuljum f'pazjenti b'eGFR ta' inqas minn 60 ml/min/1.73 m² (ara Tabella 1). Peress li l-effikaċja ta' empagliflozin li jnaqqas il-glicemija hija mnaqqsa f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx mhux preżenti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glicemiku, għandha tiġi kkunsidrata ż-żieda ta' sustanzi oħra kontra l-iperglicemija. Għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża skont l-eGFR jew CrCL irreferi għal Tabella 1.

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

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

Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ fil-popolazzjoni pedjatrika ara s-sottosezzjoni pazjenti pedjatriċi hawn taħt.

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

eGFR [ml/min/1.73 m²] jew CrCL [ml/min]	Metformin	Empagliflozin
≥60	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	Ibda b'10 mg. F'pazjenti li jittolleraw 10 mg u li jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, id-doża tista' tiżdied għal 25 mg.
45 sa <60	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Ibda b'10 mg. ^b Kompli b'10 mg f'pazjenti li diġà qed jiehdu empagliflozin.
30 sa <45	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqsnofs id-doża massima.	Ibda b'10 mg. ^b Kompli b'10 mg f'pazjenti li diġà qed jiehdu empagliflozin. ^b
<30	Metformin huwa kontraindikata	Empagliflozin mhuwiex rakkomandat.

^a Ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2

^b pazjenti b'diabetes mellitus tat-tip 2 u marda kardjovaskulari stabbilita

Indeboliment tal-fwied

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

Anzjani

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni, tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied se jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja glicemika ta' empagliflozin. Minhabba li metformin jitneħħa mill-kliewi u huwa aktar probabbli li pazjenti anzjani jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, Synjardy għandu 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 oġġett għal żvojtjar ta' volum għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dożaġġ għandu jkun individwalizzat abbażi tal-kors attwali tal-pazjent, l-effettività u t-tollerabilità. Jekk empagliflozin jiġi miżjud f'pazjenti li diġà qed jirċievu metformin, id-doża ta' metformin għandha tibqa' l-istess bħal dik li l-pazjent diġà qed jiehu. Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' empagliflozin hija ta' 5 mg darbtejn kuljum (doži totali ta' kuljum ta' 10 mg). F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin 5 mg darbtejn kuljum u jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, id-doża tista' tiġi miżjuda għal 12.5 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum ta' 25 mg).

Jekk pazjenti jaqilbu minn pilloli separati ta' empagliflozin u metformin għal Synjardi, għandha tibqa' l-istess doża ta' kuljum ta' empagliflozin u metformin kif tkun qed tittiehed diġà jew tingħata l-eqreb doża xierqa terapewtika ta' metformin.

Id-doża massima rakkomandata kuljum ta' Synjardy hija ta' 25 mg ta' empagliflozin u 2000 mg ta' metformin (ara l-informazzjoni ġenerali hawn fuq fis-sezzjoni 4.2).

M'hemm l-ebda data disponibbli għal tfal b'eGFR ta' <60 ml/min/1.73 m² u tfal b'età ta' inqas minn 10 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Synjardy għandu jittiehed darbtejn kuljum mal-ikel sabieħ jonqsu r-reazzjonijiet avversi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin. Il-pilloli jridu jinbelgħu sħaħ mal-ilma. Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu bid-dieta tagħhom b'distribuzzjoni xierqa tat-tehid ta' karboidrati matul il-ġurnata. Pazjenti b'piż żejjed għandhom ikomplu bid-dieta tagħhom bil-kaloriji ristretti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika) (ara sezzjoni 4.4).
- Prekoma dijabetika.
- Insuffiċjenza renali severa (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-potenzjal li jbiddu l-funzjoni tal-kliwi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni severa, kollass (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
- 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 (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Empagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1 (ara "Ketoaċidosi dijabetika" fis-sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

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

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

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

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

Ketoaċidosi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoaċidosi dijabetika (DKA, *diabetic ketoacidosis*) inklużi każijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż empagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-glukożju fid-demm, inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhux magħruf jekk id-DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ f'dożi oġhla ta' empagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoaċidosi dijabetika jrid jitqies fil-każ ta' sintomi mhux tipiċi bħal nawsja, rimettar, anoressija, uġiġħ addominali, għatx kbir, diffikultà fit-tehid 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-demm.

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

It-trattament għandu jiġi interrott f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal proċeduri magħguri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-demm huwa ppreferut mill-awrina. Trattament b'empagliflozin jista' jerga' jinbeda meta l-valuri tal-ketone jkunu normali u l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

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

Ketoaċidożi dijabetika li ddum għal żmien twil u glukosurja li ddum għal żmien twil ġew osservati b'empagliflozin. Wara li jitwaqqaf empagliflozin ketoaċidożi dijabetika tista' ddum aktar milli mistenni mill-half-life tal-plażma (ara sezzjoni 5.2). Fatturi indipendenti minn empagliflozin, bħal defiċjenza tal-insulina, jistgħu jkunu involuti fil-perjodi mtawla ta' ketoaċidożi dijabetika.

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

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

Synjardy m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete ta' tip 1. Data minn programm ta' provi kliniċi f'pazjenti b'dijabete ta' tip 1 uriet żieda fl-okkorrenza ta' DKA bi frekwenza komuni f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin 10 mg u 25 mg bħala żieda mal-insulina meta kkomparata mal-plaċebo.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

Indeboliment renali

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi se jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja glicemika ta' empagliflozin. Empagliflozin/metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'eGFR <30 mL/min/1.73 m² u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi

Stima tal-funzjoni tal-kliwi hija rakkomandata kif ġej:

- Qabel il-bidu ta' empagliflozin/metformin u kull tant żmien waqt it-trattament, jiġifieri tal-inqas darba fis-sena (ara sezzjoni 4.2).
- Qabel il-bidu ta' kull prodott mediċinali li jingħata fl-istess waqt li jista' jkollu impatt negattiv fuq il-funzjoni tal-kliwi.

Funzjoni tal-qalb

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

Kirurgija

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

Riskju ta' żvojtjar tal-volum

Abbażi tal-mod ta' azzjoni tal-impedituri ta' SGLT2, diġuresi 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 jkun qad 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 jkun qad jirċievu Synjardy. Waqfien temporanju tat-trattament b'Synjardy għandu jiġi kkonsidrat sakemm it-telf ta' fluwidu jiġi kkoreġut.

Anzjani

L-effett ta' empagliflozin fuq it-tneħħija tal-glucose fl-awrina huwa assoċjat ma' diġuresi osmotika, li tista' taffettwa l-istat ta' idratazzjoni. Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar jistgħu jkun f'riskju

akbar ta' żvojtjar tal-volum. Għalhekk għandha tingħata attenzjoni speċjali għat-tehid tal-volum tagħhom f'każ ta' għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal żvojtjar tal-volum (eż. dijuretiċi, inibituri tal-ACE).

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Kienu rrapportati każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju inklużi pajelonefrite u urosepsis f'pazjenti kkurati b'empagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Interruzzjoni temporanja tal-kura għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti b'infezzjonijiet kkomplikati tal-passaġġ urinarju.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri SGLT2, inkluż empagliflozin. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikellmu tabib jekk jesperjenzaw tahlita ta' sintomi ta' wġiġ, sensittività, eritema jew nefha fiż-żona ġenitali jew perineali, flimkien ma' deni jew telqa. Kun konxju li qabel il-fasciitis nekrotika jistgħu jseħħu infezzjoni uroġenitali jew axxess perineali. Jekk ikun hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, Synjardy għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tneħħija kirurġika tal-parti affettwata).

Amputazzjonijiet ta' parti t'isfel tar-riglejn

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

Ħsara fil-fwied

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

Ematokrit għoli

Bit-trattament ta' empagliflozin ġiet osservata żieda fl-ematokrit (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'żidiet evidenti fl-ematokrit għandhom jiġu mmonitorjati u investigati għal mard ematoloġiku sottostanti.

Marda kronika tal-kliewi

Hemm esperjenza b'empagliflozin għat-trattament tad-dijabete f'pazjenti b'marda kronika tal-kliewi ($eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) kemm flimkien ma' albumina fl-awrina kif ukoll mingħajrha. Pazjenti b'albumina fl-awrina jistgħu jibbenefikaw aktar minn trattament b'empagliflozin.

Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

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

Interferenza mal-assaġġ 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Il-monitoraġġ tal-kontroll glicemiku bl-assaġġ 1,5-AG mhuwiex rakkomandat minħabba li l-kejl ta' 1,5-AG mhuwiex affidabbli fl-evalwazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li qed jieħdu inibituri ta' SGLT2. Jingħata l-parir biex jintużaw metodi alternattivi ta' monitoraġġ tal-kontroll glicemiku.

Vitamina B12

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B12. Ir-riskju ta' livelli baxxi ta' vitamina B12 jizdied ma' zieda fid-doża ta' metformin, it-tul tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza ta' vitamina B12. F'każ ta' sospett ta' defiċjenza ta' vitamina B12 (bħal anemija jew newropatija), il-livelli ta' vitamina B12 fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Monitoraġġ perijodiku tal-vitamina B12 jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal defiċjenza ta' vitamina B12. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tkun ittollerata u ma tkunx kontraindikata u għandu jiġi pprovdut trattament korrettiv xieraq għal defiċjenza ta' vitamina B12 skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-prova DINAMO (ara sezzjoni 5.1), il-profil tas-sigurtà globali fi tfal u adolexxenti kien simili għall-profil tas-sigurtà magħruf osservat f'pazjenti adulti u ma kien hemm l-ebda differenzi rilevanti bejn il-placebo u empagliflozin fir-rigward tal-valutazzjonijiet tat-tkabbir jew rigward il-maturazzjoni sesswali wara 26 ġimgħa ta' trattament.

Ma kien osservat l-ebda effett ta' metformin fuq it-tkabbir u l-pubertà waqt studji kliniċi kkontrollati li damu sena iżda mhux disponibbli *data* fit-tul dwar dawn il-punti speċifiċi. Għalhekk, huwa rakkomandat segwitu b'attenzjoni tal-effett ta' metformin fuq dawn il-parametri fi tfal ittrattati b'metformin, speċjalment tfal li għandhom ma bdewx il-pubertà.

Tfal b'età ta' bejn 10 snin u 12-il sena

Fi studji dwar metformin, 15-il pazjent b'età bejn 10 snin u 12-il sena biss ġew inklużi fl-istudji kliniċi kkontrollati li saru fi tfal u adolexxenti.

Il-prova DINAMO inkludiet 157 pazjent u 91% kienu fuq metformin bħala terapija fl-isfond, 25 minn dawn il-pazjenti kellhom bejn 10 snin u 12-il sena.

Għalkemm l-effikaċja u s-sigurtà ta' metformin f'dawn it-tfal ma kinux differenti mill-effikaċja u s-sigurtà fi tfal akbar u adolexxenti, hija rakkomandata attenzjoni partikolari meta tippreskrivi lil tfal bejn 10 snin u 12-il sena.

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

L-għoti flimkien ta' dożi multipli ta' empagliflozin u metformin ma jbidilx 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

Dijuretiċi

Empagliflozin jista' jżid l-effett diuretiku ta' tiazide u diuretici loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Insulina u sekretagogi tal-insulina

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq empagliflozin

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

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

L-effett ta' induzzjoni ta' UGT (eż. induzzjoni permezz ta' rifampicin jew phenytoin) fuq empagliflozin ma ġiex studjat. Trattament flimkien ma' indutturi tal-enzimi UGT mhux rakkomandat minħabba r-riskju potenzjali ta' tnaqqis fl-effikaċja. Jekk għandu jingħata wkoll induttur ta' dawn l-enzimi UGT, huwa xieraq li jitwettaq tal-kontroll glicemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal Synjardy.

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-ġhoti flimkien. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

L-impediment tat-trasportaturi OATP1B1/1B3 bl-ġhoti 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-ġhoti kongunt ma' verapamil, impeditur ta' P-gp, li jindika li l-impediment ta' P-gp m'għandux effett klinikament rilevanti fuq empagliflozin.

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

Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Empagliflozin jista' jżid l-eliminazzjoni tal-lithium mill-kliewi u l-livelli tal-lithium fid-demm jistgħu jiġu mnaqqsa. Il-konċentrazzjoni tal-lithium fis-serum għandha tiġi mmonitorjata aktar ta' spiss wara l-bidu ta' empagliflozin u bidliet fid-doża. Jekk jogħġbok irreferi lill-pazjent għand it-tabib li ppreskriva l-lithium sabiex jimmonitorja l-konċentrazzjoni tal-lithium fis-serum.

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

Empagliflozin ma jimpedixxi P-gp f'doži terapewtiċi. Abbażi ta' studji *in vitro*, empagliflozin hu kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' sustanzi attivi li huma sottostrati ta' P-gp. L-ġhoti 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 jimpedixxi it-trasportaturi tat-teħid uman bħal OAT3, OATP1B1, u OATP1B3 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet tal-plażma klinikament rilevanti u, bħala tali, interazzjonijiet bejn mediċina u oħra b'sottostrati ta' dawn it-trasportaturi tat-teħid huma kkunsidrati improbabbli.

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

Metformin

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

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

Trasportaturi ta' ketajins organiċi (OCT - organic cation transporters)

Metformin huwa sottostrat kemm tat-trasportaturi OCT1 kif ukoll ta' OCT2. L-ghoti ta' metformin ma'

- Inibituri ta' OCT1 (bħal verapamil) jista' jnaqqas l-effikaċja ta' metformin.
- Indutturi ta' OCT1 (bħal rifampicin) jista' jżid l-assorbiment gastrointestinali u l-effikaċja ta' metformin.
- Inibituri ta' OCT2 (bħal cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) jista' jnaqqas l-eliminazzjoni renali ta' metformin u b'hekk iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' metformin.
- Inibituri kemm ta' OCT1 kif ukoll ta' OCT2 (bħal crizotinib, olaparib) jistgħu jibdlu l-effikaċja u l-eliminazzjoni renali ta' metformin.

Għalhekk hija rakkomandata kawtela, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment renali, meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' metformin, għax il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' metformin tista' tiżdied. Jekk ikun hemm bżonn, jista' jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin għax inibituri/indutturi ta' OCT jistgħu jibdlu l-effikaċja ta' metformin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Metformin irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Insulina u sekretagogi tal-insulina

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* 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-aħħar perijodu tat-tqala f'ammonti limitati ħafna 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. *Data* limitata tissuggerixxi 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'dożi aktar għoljin ta' metformin waħdu (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rapportati l-aktar frekwentament fi provi kliniċi kienu l-ipoglicemija flimkien mal-insulina u/jew sulphonylurea u sintomi gastrointestinali (nawsja, rimettar, dijarea, ugiġħ ta' żaqq u nuqqas t'aptit). L-ebda reazzjoni avversa ma ġiet identifikata fil-provi kliniċi b'empagliflozin bħala terapija agġuntiva 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 ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), jew rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

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 oħra ^{1, 2} Infezzjoni tal-passaġġ urinarju (inklużi pajelonefrite u urosepsis) ^{1, 2}		Fasciitis nekrotika tal-perinew (Kankrena ta' Fournier) ^a	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta jintuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina) ¹	Għatx ² Tnaqqis/defiċje nza ta' Vitamina B12 ^{3, a}		Ketoacidosi Dijabetika ^a	Acidozi lattika ³
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-togħma ³			
<i>Disturbi vaskulari</i>			Żvojtartal-volum ^{1, 2, d}		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastro-intestinali ^{3, 4}	Stitikezza			
<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>		Ħakk (ġeneralizzat) ^{2, 3} Raxx	Urtikarja Anġjoedima		Eritema ³
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mogħdija tal-awrina ^{1, 2}	Disurja ²		Nefrite tubulointerstizjali
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-lipiditas-serum ^{2, b}	Żieda fil-kreatinina fid-demem/ Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari ¹ Żieda fl-ematokrit ^{2, c}		

¹ Ara s-sottosezzjonijiet hawn taht għal aktar tagħrif

² Reazzjonijiet avversi identifikati tal-monoterapija b'empagliflozin

³ Reazzjonijiet avversi identifikati tal-monoterapija b'metformin

⁴ Sintomi gastro-intestinali bħal nawseja, rimettar, dijarea, uġiġħ ta' żaqq u nuqqas ta' aptit ischħu l-aktar frekwenti matul il-bidu tal-kura u jissolvew spontanjament fil-maġġoranza tal-każijiet.

^a Ara sezzjoni 4.4

- ^b Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal empagliflozin 10 mg u 25 mg meta mqabbla ma' placebo, rispettivament, kienu l-kolesterol totali 5.0% u 5.2% meta mqabbla ma' 3.7%; HDL-kolesterol 4.6% u 2.7% meta mqabbla ma' -0.5%; LDL-kolesterol 9.1% u 8.7% meta mqabbla ma' 7.8%; trigliceridi 5.4% u 10.8% meta mqabbla ma' 12.1%.
- ^c Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 3.6% u 4.0% għal empagliflozin 10 mg u 25 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0% għal placebo. Fl-istudju EMPA-REG Outcome, il-valuri tal-ematokrit irritornaw lejn il-valuri tal-linja bażi wara perjodu ta' follow-up ta' 30 jum wara l-waqfien tat-trattament.
- ^d Data miġbura mill-provi ta' empagliflozin f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (fejn nofs il-pazjenti kellhom dijabete mellitus tat-tip 2) uriet frekwenza oġhla ta' tnaqqis fil-volum ("komuni hafna": 11.4% għal empagliflozin kontra 9.7% għall-placebo)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipoglicemija

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

Ipoglicemija maġġuri (każijiet li jeħtieġu l-għajjnuna)

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

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rrapportata bħala avveniment avvers kienet oġhla f'pazjenti li nġhataw empagliflozin 10 mg (8.8%) mqabbla ma' empagliflozin 25 mg (6.6%) jew placebo (7.8%). Bħal 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 imqabbell 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 bbalanċjati fuq il-gruppi ta' kura.

Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra

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%) imqabblla ma' placebo (1.3%), u kienu rrapportati bi frekwenza akbar għal empagliflozin mqabbell ma' placebo f'pazjenti nisa. Id-differenza fil-frekwenza kienet inqas evidenti fl-irġiel. L-infezzjonijiet tal-passaġġ ġenitali kienu minn hfief għal moderati fl-intensità, l-ebda minnhom severi.

Każijiet ta' fimosi/fimosi miksuba kienu rrapportati flimkien ma' infezzjonijiet ġenitali u f'xi każijiet, kienet meħtieġa ċ-ċirkonċiżjoni.

Żieda fil-mgħodija tal-awrina

Kif mistenni mill-mekkanizmu ta' azzjoni, żieda fil-mogħdija tal-awrina (kif ivvalutata mit-tfittxija ta' PT inkluż pollakijurja, polijurja u nokturja) kienet osservata bi frekwenza 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%) bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. Iż-żieda fil-mgħodija tal-awrina kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet paragonabbli bejn placebo u empagliflozin (< 1%).

Żvojtjar tal-volum

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

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

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

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

B'mod konsistenti, fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, pazjenti ttrattati b'empagliflozin kellhom tnaqqis inizjali fl-eGFR (medja: 3 mL/min/1.73 m²). Minn hemm 'il quddiem, l-eGFR inżammet waqt trattament kontinwu. L-eGFR medja reġġet lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament li tissuggerixxi li bidliet emodinamici akuti jista' jkollhom rwol f'dawn il-bidliet fil-funzjoni tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-prova DINAMO ġew ittrattati 157 tifel u tifla b'età minn 10 snin 'il fuq bid-dijabete tat-tip 2, li minnhom 52 pazjent irċewew empagliflozin, 52 linagliptin u 53 placebo (ara sezzjoni 5.1). Matul il-fażi kkontrollata bil-placebo, l-aktar reazzjoni avversa għall-medicina frekwenti kienet l-ipoglicemija (empagliflozin 10 mg u 25 mg, miġbura flimkien: 23.1%, placebo: 9.4%). L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien sever jew kien jehtieg assistenza.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal kien simili għall-profil tas-sigurtà fl-adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Empagliflozin

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

Metformin

L-ipoglicemija ma kinetx irrapportata f'doži ta' metformin ta' sa 85 g, għalkemm kien hemm każijiet fejn seħħet aċidożi lattika f'ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva ħafna ta' metformin jew ir-riskji konkomitanti jistgħu jwasslu għal aċidożi lattika. L-aċidożi lattika hija emergenza medika u trid tiġi kkurata l-isptar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Terapija

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Empagliflozin

Empagliflozin huwa impeditur reversibbli, qawwi ħafna (IC_{50} ta' 1.3 nmol) kompettitiv u silettiv ta' SGLT2. Empagliflozin ma jimpedixxix trasportaturi oħra tal-glukosju li huma importanti għat-trasport tal-glukosju għal got-tessuti periferali u huwa 5,000 darba aktar silettiv għal SGLT2 kontra SGLT1, it-trasportatur ewlieni responsabbli għall-assorbiment ta' glukosju fl-imsaren. SGLT2 jesprimi ruħu sew fil-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 oghla ta' glukosju jiġi ffiltrat u assorbit lura.

Empagliflozin itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 billi jnaqqas l-assorbiment mill-gdud ta' glukosju fil-kliewi. L-ammont ta' glukosju li jitneħħa mill-kliewi permezz ta' dan il-mekkaniżmu huwa dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' glukosju fid-demm u GFR. L-impediment ta' SGLT2 f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u iperglicemija jwassal għal eliminazzjoni eċċessiva ta'

glukosju fl-awrina. Barra minn hekk, il-bidu ta' empagliflozin iżid l-eskrezzjoni tas-sodium li jirriżulta f' dijuresi osmotika u volum intravaskulari mnaqqas.

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

Empagliflozin itejjeb kemm il-livelli ta' glukosju fil-plażma fis-sawm u anke wara iklja. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' empagliflozin huwa indipendenti mill-funzjoni taċ-ċelluli beta u r-rotta tal-insulina u dan jikkontribwixxi għal riskju baxx ta' ipoglicemija. Kien innotat titjib fil-markaturi sostituti tal-funzjoni taċ-ċelluli beta li jinkludu l-Mudell Omeostatiku ta' Assessjar (HOMA-β - Homeostasis Model Assessment-B). Barra minn hekk, l-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina jkoll 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-dem. Il-glukosurja, in-natrijuresi u d-dijuresi osmotika osservati b' empagliflozin jistgħu jikkontribwixxu għat-titjib fir-riżultati kardjovaskulari.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti antiiperglicemici, li jgħajr 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 jgħajr ipoglicemija.

Metformin jista' jagħx 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 jgħajr l-assorbiment tal-glukosju intestinali.

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

Fil-bnedmin, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera f' 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

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

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

It-trattament ta' empagliflozin flimkien ma' metformin bi jew mingħajr prodotti mediċinali kontra d-dijabete oħrajn (pioglitazone, sulphonylurea, impedituri ta' DPP-4, u insulina) wasslu għal titjib klinikament rilevanti fl-HbA1c, il-glukosju fil-plażma waqt sawm (FPG), il-piż tal-ġisem u l-pessjoni tad-dem sistolika u diastolika. L-għoti ta' empagliflozin 25 mg irriżulta fi proporzjon oġġla 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 iktar, kien osservat

tnaqqis numerikament aktar baxx fl-HbA1c bil-kura b'empagliflozin. Linja baži oghla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA1c. Barra minn hekk, empagliflozin bhala žieda għal terapija ta' trattament standard naqqas il-mortalità kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u b'mard kardjovaskulari stabbilit.

Empagliflozin bhala terapija aġġuntiva ma' metformin, sulphonylurea, pioglitazone

Empagliflozin bhala terapija aġġuntiva ma' metformin, metformin u sulphonylurea, jew pioglitazone u metformin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) fl-HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' placebo (Tabella 3). Barra minn hekk, irriżulta fi tnaqqis klinikament validu f'FPG, u fil-pressure tad-demem 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-pressure tad-demem kienu sostnuti sa Ġimgha 76.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja fi studji ta' 24 ġimgha kkontrollati bi placeboa

Terapija aġġuntiva ma' metformin ^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Linja baži (medja)	7.90	7.94	7.86
Bidla mil-linja baži 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 baži HbA1c ≥ 7%²	12.5	37.7	38.7
N	207	217	213
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	79.73	81.59	82.21
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	128.6	129.6	130.0
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja baži 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 baži HbA1c ≥ 7%²	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	76.23	77.08	77.50

Bidla mil-linja baži ¹	-0.39	-2.16	-2.39
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-1.76* (-2.25, -1.28)	-1.99* (-2.48, -1.50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Linja baži (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' analiżi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet miġjuba 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ġħoti 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

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

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

Tabella 4: Ir-rizultati tal-effikaċja f'gimgha 24 li jqabblu empagliflozin moghti flimkien ma' metformin mal-komponenti individwali^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	No Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ebda Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Tal-linja bażi (medja)	8.68	8.65	8.62	8.84	8.66	8.86	8.69	8.55
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.98	-2.07	-1.35	-1.93	-2.08	-1.36	-1.18	-1.75
Tqabbil kontra empa (95% CI) ¹	-0.63* (-0.86, -0.40)	-0.72* (-0.96, -0.49)		-0.57* (-0.81, -0.34)	-0.72* (-0.95, -0.48)			
Tqabbil kontra met (95% CI) ¹	-0.79* (-1.03, -0.56)	-0.33* (-0.56, -0.09)		-0.75* (-0.98, -0.51)	-0.33* (-0.56, -0.10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ medja agġustata għall-valur tal-linja bażi

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

^b Moghti f'żewġ dożi maqsumin b'mod ugwali kuljum meta moghti flimkien ma' metformin

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

*p≤0.0062 għal HbA1c

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

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

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

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

¹ Medja aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

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

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

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

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

* valur-p <0.0001

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

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

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

Tabella 6: Riżultati ta' effikaċja wara 104 ġimġhat 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 jiksbu HbA1c < 7% b'linja bażi HbA1c ≥ 7%²	33.6	30.9
N	765	780
Piż tal-Ġisem (kg)		
Linja bażi (medja)	82.52	83.03
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.12	1.34
Differenza minn glimepiride ¹ (97.5% CI)	-4.46** (-4.87, -4.05)	
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Linja bażi (medja)	133.4	133.5
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.1	2.5
Differenza minn glimepiride ¹ (97.5% CI)	-5.6** (-7.0, -4.2)	

^a Sett ta' analiżi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet imexxija 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ġhoti 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 riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

³ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

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

** valur p < 0.0001

Terapija aġġuntiva mal-insulina

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum bi jew mingħajr terapija konkometanti b' metformin ġew evalwati fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimġha. Matul l-ewwel 18-il ġimġha u l-aħħar 12-il ġimġha, 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 Ġimġhat 19 u 40.

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

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

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja f'Ġimghat 18 u 52 fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' dożi 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}	27.4	41.7	48.3
N	86	83	86
Doża tal-insulina (IU/jum) f'Ġimgha 52^{b, 3}			
Linja bażi (medja)	91.01	91.77	90.22
Bidla mil-linja bażi ¹	12.84	0.22	-2.25
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-12.61** (-21.43, -3.80)	-15.09** (-23.79, -6.40)
N	86	84	87
Piż tal-Ġisem (kg) f'Ġimgha 52^b			
Linja bażi (medja)	97.78	98.86	94.93
Bidla mil-linja bażi ¹	0.42	-2.47	-1.94
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-2.89* (-4.29, -1.49)	-2.37* (-3.75, -0.98)

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

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

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

² mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfurmatorju 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 $p \leq 0.0005$

** valur $p < 0.005$

Empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal insulina bażali

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

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

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

Tabella 8: Riżultati 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 ġiet miġjuba 'l quddiem (LOCF) qabel l-ġhoti ta' terapija għal salvatagġ glicemiku.

¹medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

* valur $p < 0.0001$

** valur $p \leq 0.025$

Empagliflozin u linagliptin bħala terapija addizzjonali ma' metformin

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

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

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

empagliflozin fuq terapija fl-isfond ta' metformin wasslu għal tnaqqis paragonabbli fl-HbA1c versus korsijiet ta' dozi ta' darba kuljum b'differenza bejn il-kuri fit-tnaqqis fl-HbA1c mil-linja bażi sa Ġimgħa 16 ta' -0.02% (95% CI -0.16, 0.13) għal empagliflozin 5 mg darbtejn kuljum kontra 10 mg darbta kuljum, u -0.11% (95% CI -0.26, 0.03) għal empagliflozin 12.5 mg darbtejn kuljum kontra 25 mg darbta kuljum.

Riżultat kardjovaskulari

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

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

Empagliflozin kien superjuri fil-prevenzjoni tal-punt ta' tmiem ikkombinat primarju ta' mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, meta mqabbel ma' placebo. L-effett tat-trattament kien xprunat bi tnaqqis sinifikanti fil-mewt kardjovaskulari mingħajr ebda bidla sinifikanti f'infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali. It-tnaqqis ta' mwiet kardjovaskulari kien komparabbli għal empagliflozin 10 mg u 25 mg (Figura 1) u kkonfermat b'sopravivenza ġenerali mtejba (Tabella 9). L-effett ta' empagliflozin fuq il-punt finali primarju kombinat ta' mewta CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali kien fil-biċċa l-kbira indipendenti mill-kontroll glicemiku jew mill-funzjoni tal-kliwi (eGFR) u ġeneralment kien konsistenti fil-kategoriji ta' eGFR kollha sa eGFR ta' 30 ml/min/1.73 m² fl-istudju EMPA-REG OUTCOME.

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

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

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

CV = kardjovaskulari, MI = infart mijokardijaku

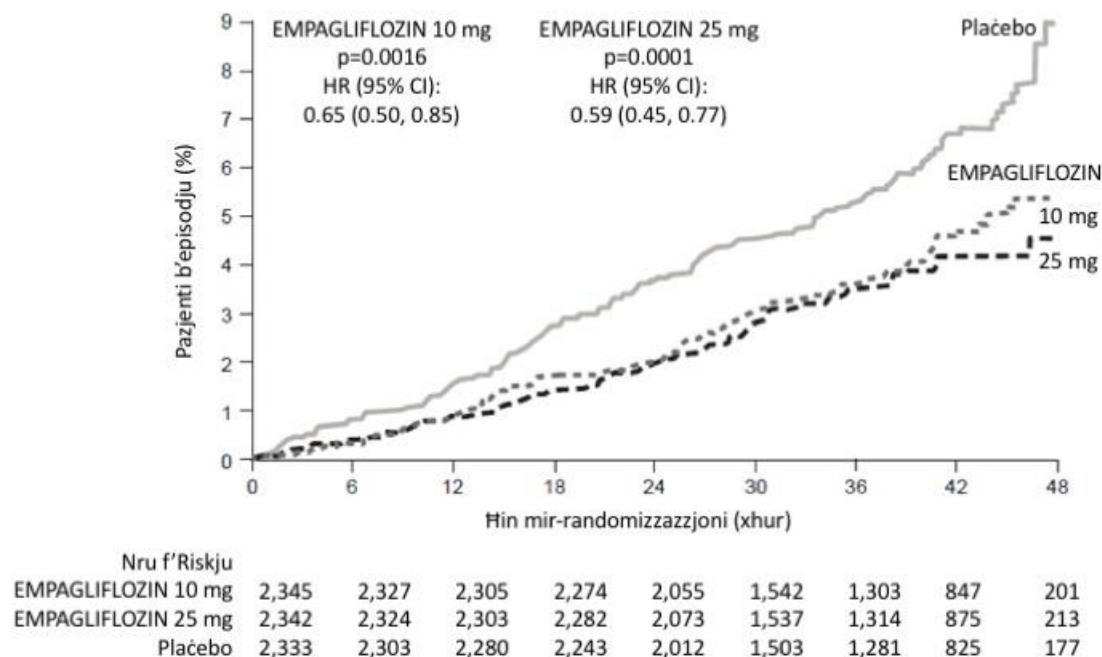
^a Sett trattat (TS), jiġifieri pazjenti li rċievew għallinqas doża wahda tal-medicina tal-istudju

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

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

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

Doži ta' Empagliflozin versus Placebo



Insuffiċjenza tal-qalb li tehtiegħ dhul l-isptar

Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin naqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb li tehtiegħ dhul l-isptar meta mqabbel ma' placebo (empagliflozin 2.7%; placebo 4.1%; HR 0.65, CI ta' 95% 0.50, 0.85).

Nefropatija

Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, għaż-żmien sal-ewwel avveniment ta' nefropatija, l-HR kien ta' 0.61 (CI ta' 95% 0.53, 0.70) għal empagliflozin (12.7%) vs placebo (18.8%).

Barra minn hekk, empagliflozin wera okkorrenza oghla (HR 1.82, CI ta' 95% 1.40, 2.37) ta' normo jew mikroalbuminurja sostnuta (49.7%) f'pazjenti b'makroalbuminurja fil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo (28.8%).

Glukosju sagħtejn wara ikla

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

Pazjenti bl-HbA1c fil-linja bażi $\geq 9\%$

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

Piż tal-ġisem

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

Pressjoni tad-demm

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin ġew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo għal perijodu ta' 12-il ġimgħa f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm 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-demm sistolika u diastolika medja fuq 24 siegħa kif stabbilit b'monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demm (Tabella 10). Trattament b'empagliflozin ipprova tnaqqis f'SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqiegħda.

Tabella 10: Riżultati ta' effikaċja 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' analiżi shiħa (FAS)

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

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

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

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

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

* valur p < 0.0001

** valur p < 0.001

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi placebo, il-kura b'empagliflozin (68% tal-pazjenti kollha kienu fuq terapija fl-isfond ta' metformin) irriżultat fi tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) mqabbel ma' placebo (-0.5 mmHg) u fil-pressjoni 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-riżultati għal pazjenti b'piż żejjed kkurati b'metformin wara l-falliment ta' kura b'dieta biss urew:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ikkurat b'metformin (29.8 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti) versus kura b'dieta biss (43.3 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti), p = 0.0023, u kontra l-gruppi kkurati b'monoterapija kombinata ta' sulphonylurea u insulina (40.1 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti), p = 0.0034,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe mewta relatata mad-dijabete: metformin 7.5 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta biss 12.7 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, p = 0.017,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut tal-mortalità globali: gruppi kkurati b'metformin 13.5 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti versus 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 mijokardjaku: metformin 11 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta biss 18-il avveniment/1,000 sena, ($p = 0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Synjardy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa età ta' inqas minn 10 snin b'dijabete ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' empagliflozin (10 mg b'żieda possibbli fid-doża għal 25 mg) u linagliptin (5 mg) darba kuljum ġew studjati fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 fi studju kkontrollat bil-plaċebo (DINAMO) fuq medda ta' 26 ġimgħa, b'perjodu ta' estensjoni tas-sigurtà b'tul sa 52 ġimgħa.

Terapiji fl-isfond bħala żieda mad-dieta u l-eżerċizzju kienu jinkludu metformin (51%), kombinazzjoni ta' metformin u insulina (40.1%), insulina (3.2%), jew xejn (5.7%).

Il-bidliet medji agġustati fl-HbA1c f'ġimgħa 26 bejn empagliflozin ($N = 52$) u plaċebo ($N = 53$) ta' -0.84% kienu klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti (CI ta' 95% -1.50, -0.19; $p = 0.0116$). Barra minn hekk, trattament b'empagliflozin kontra plaċebo wassal għal bidla medja agġustata klinikament sinifikanti fl-FPG ta' -35.2 mg/dl (CI ta' 95% -58.6, -11.7) [-1.95 mmol/l (-3.25, -0.65)]. Dawn kienu -0.76% (CI ta' 95% -1.45%, -0.08%) għal HbA1c u -38.28 mg/dL (CI ta' 95%: -60.47 sa -16.10) għal FPG, fis-sottogrupp ta' metformin ($N = 48$ empagliflozin, $N = 47$ plaċebo).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Synjardy

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

L-għoti ta' empagliflozin/metformin 12.5 mg/1,000 mg f'kundizzjonijiet meta l-persuna tkun kielek 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 sajma. 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'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma f'medjan ta' t_{max} li seħhew 1.5 sigħat wara d-doża. Minn hemm 'il quddiem, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma naqsu f'manjiera bifażika b'fażi rapida ta' distribuzzjoni u fażi terminali relattivament bil-mod. Il-plażma fl-istat fiss medju AUC u C_{max} kienu ta' 1870 nmol/h/l u 259 nmol/l b'empagliflozin 10 mg u 4740 nmol/h/l u 687 nmol/l b'empagliflozin 25 mg li jingħata darba kuljum. L-esponiment sistemiku ta' empagliflozin żdied f'manjiera proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetiċi ta' doża waħda u tal-istat fiss ta' empagliflozin kienu simili li jissuġerixxi farmakokinetiċi lineari fir-rigward tal-ħin. Ma kienx hemm differenzi klinikamenti rilevanti fil-farmakokinetiċi ta' empagliflozin bejn voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

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

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

Distribuzzjoni

Il-volum fi stat fiss apparenti ta' distribuzzjoni kien stmat li hu 73.8 l skont l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni orali ta' [^{14}C]-empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, it-tqassim ta' ċelluli ħomor tad-demm kien madwar 37% u t-twaħħil 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-glucoronide). Studji *in vitro* jissuġerixxu 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-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmata li hi ta' 12.4 sigħat u t-tneħħija orali apparenti kienet ta' 10.6 l/sieġha. Il-varjabilitajiet bejn individwu u iehor u dawk residwali għat-tneħħija orali ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B'dożaġġ ta' darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' empagliflozin intlaħqu sal-ħames doża. B'mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazzjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, għet osservata fl-istadju fiss. Wara l-ġħoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [¹⁴C] empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, madwar 96% tar-radjuattività marbuta mal-medicina għet 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 għet eliminata mill-urina kienet tal-medicina oriġinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever (tneħħija 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 ħafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija apparenti ta' empagliflozin naqset bi tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina li wassal għal żieda fl-espożizzjoni tal-medicina.

Indeboliment tal-fwied

F'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif, 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' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. F'din l-analiżi, 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' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Razza

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studju pedjatriku ta' Fażi 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' empagliflozin (5 mg, 10 mg u 25 mg) fi tfal u adolexxenti b'età ta' ≥ 10 snin sa < 18-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-

risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' daww li nstabu f'individwi adulti.

Studju pedjatriku ta' Fażi 3 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla fl-HbA1c mil-linja bażi) ta' empagliflozin 10 mg b'żieda possibbli fid-doża għal 25 mg fi tfal u adolesxenti b'età ta' 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-relazzjoni osservata bejn l-esponiment u r-rispons kienet b'mod globali komparabbli fil-adulti u fit-tfal u l-adolesxenti. L-għoti orali ta' empagliflozin wassal għal esponiment fil-medda osservata f'pazjenti adulti.

Il-konċentrazzjonijiet minimi ġeometriċi medji u l-konċentrazzjonijiet ġeometriċi medji osservati 1.5 sigħat wara l-għoti fi stat fiss kienu ta' 26.6 nmol/L u 308 nmol/L b'empagliflozin 10 mg darba kuljum u 67.0 nmol/L u 525 nmol/L b'empagliflozin 25 mg darba kuljum.

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-għoti orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhuwiex komplut. Huwa supponut li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhijiex lineari. Fid-dożi u l-iskedi tad-dożi rakkomandati ta' metformin, il-konċentrazzjonijiet 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-dożi massimi.

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju dwar doži multipli: Wara doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'pazienti pedjatriċi, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) u l-espożizzjoni sistematika (AUC_{0-4}) kienu madwar 33% u 40% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' adulti dijabetiċi li rċewew 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 ġenerali fil-firien ta' sa 13-il ġimgħa twettqu bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin u ma żvelaw l-ebda organu fil-mira addizzjonali meta mqabbla ma' empagliflozin jew metformin waħdu. Uħud mir-risponsi żdiedu- bil-kura ta' kombinazzjoni, bħall-effetti fuq il-fizjoloġija tal-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'annimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossicità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' empagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 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 oħra fis-serum li jirriflettu żieda fil-metaboliżmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopiċi li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliewi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esagerata fuq il-kliewi li giet 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-karċinogeniċità, empagliflozin ma żiedx 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, ġrieħi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emangjomas) tal-għenqud limfaticu 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 żiedx 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-predisposizzjoni naturali

tal-ġurdien raġel għal patoloġija tal-kliwi u rotta tal-kliwi li ma tirriflettix il-bniedem. It-tumuri fil-kliwi fil-ġrieden irġiel huma meqjusin mhux rilevanti għall-bniedem.

Empagliflozin ma wera l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità jew l-iżvilupp embrijoniku bikri, f'esponimenti suffiċjentement eċċessivi mill-esponiment fil-bniedem wara dożi terapewtiċi. Empagliflozin li ngħata waqt il-perjodu ta' organoġenisi ma kienx teratoġeniku. F'dożi tossiċi għall-omm biss, empagliflozin ikkaguna 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-kliwi u pelvika mhux avversa, minn minima għal hafifa fil-friegħ tal-firien seħħet 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 medikazzjoni ta' 13-il- ġimgħa.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effetti tossiku minn dożi ripetuti, effetti tossiku fuq il-ġeni, jew riskju ta' kanċer jew effetti 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 teratoġenicità ta' metformin, li kienet evidenti l-aktar bħala żieda fin-numru ta' malformazzjonijiet skeletrali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

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 Inkompattibbiltajiet

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 b'doża waħda tal-PVC/PVDC/aluminju.
Daqsijiet tal-pakkett ta' 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 u 100 x 1 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 120 (2 pakketti ta' 60 x 1), 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) u 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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

Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' April 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Il-Greċja

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Franza

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Franza

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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/1/15/1003/007 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/008 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/009 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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/1/15/1003/007 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/008 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/009 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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/1/15/1003/016 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/017 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/018 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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/1/15/1003/016 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/017 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/018 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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/1/15/1003/025 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/026 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/027 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJI (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pillola miksija b'rita.
Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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/1/15/1003/034 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/035 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksija b'rita
EU/1/15/1003/036 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum 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'inhum Synjardy u għalxiex jintuża

X'inhum Synjardy

Synjardy fih żewġ sustanzi attivi empagliflozin u metformin. Kull waħda tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja "antidijabetici orali". Dawn huma medicini li jittiehdu mill-ħalq biex jitrattaw id-dijabete tat-tip 2.

X'inhum id-dijabete tat-tip 2?

Id-dijabete tat-tip 2 hija marda li tiġi kemm mill-ġeni tiegħek kif ukoll mill-istil ta' hajja tiegħek. Jekk ikollok id-dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina biex tikkontrolla l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek, u għimek ma jkunx kapaci juża l-insulina tiegħu b'mod effettiv. Dan iwassal għal livelli għolja ta' glucose fid-demm tiegħek li jistgħu jwasslu għal problemi mediċi bħal problemi marbuta mal-qalb, mard tal-kliewi, tagħma, u ċirkolazzjoni batuta f'dirgħajk u riglejtk.

Kif jahdem Synjardy

Empagliflozin jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja inibituri tal-kotrasportatur 2 tas-sodium u l-glucose (SGLT2 - *sodium glucose co-transporter*-2). Jahdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Dan jikkawża li z-zokkor fid-demm (glucose) jitneħħa fl-awrina tiegħek. Metformin jahdem b'mod differenti biex ibaxxi l-livelli taz-zokkor fid-demm, l-aktar billi jimblokka l-produzzjoni tal-glucose fil-fwied.

B'hekk Synjardy ibaxxi l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek. Din il-medicina tista' tgħin ukoll biex tipprevjeni mard tal-qalb.

Għalxiex jintuża Synjardy

- Synjardy jingħata flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju biex jikkura dijabete tat-tip 2 f'pazienti adulti u tfal b'età minn 10 snin 'il fuq li d-dijabete tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata biż-żieda ta' metformin waħdu jew metformin ma' medicini oħra-- għad-dijabete.
- Synjardy jista' jintuża wkoll ma' medicini oħra għat-trattament tad-dijabete. Dawn jistgħu jkunu medicini li jittiehdu mill-ħalq jew li jittiehdu b'injezzjoni bħall-insulina.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Synjardy

Tihux Synjardy

- jekk inti allergiku għal empagliflozin, metformin jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli ħafna fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejja 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiġħ fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu;
- jekk kellek prekoma diabetika;
- jekk għandek problemi serji bil-kliwi. It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doża tiegħek ta' kuljum jew jitolbok biex tieħu mediċina differenti (ara wkoll sezzjoni 3, 'Kif għandek tieħu Synjardy').
- jekk għandek infezzjoni severa bħal infezzjoni li taffettwa l-pulmun jew is-sistema tal-bronki tiegħek jew il-kliwi tiegħek. Infezzjonijiet severi jistgħu jwasslu għal problemi tal-kliwi, li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk tlif ħafna ilma minn gismek (deidratazzjoni), eż. minħabba dijarea li damet għal żmien twil jew severa, jew jekk irrimettejt ħafna drabi wara xulxin. Id-deidratazzjoni tista' twassal għal problemi tal-kliwi li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk qed tingħata kura għal insuffiċjenza tal-qalb akuta jew reċentement kellek attakk tal-qalb, għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni, bħal kollass jew diffikultajiet tieħu nifs. Dan jista' jwassal għal nuqqas tal-provvista ta' ossiġnu lit-tessuti li jista' jpoġġik f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk kellem problemi bil-fwied;
- jekk tixrob ammonti kbar ta' alkohol, jew kuljum jew inkella kultant (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkoħol").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' aċidożi lattika

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

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

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

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

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

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

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

- jekk tesperjenza telf malajr fil-piż, tħossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, ikollok ħafna għatx, in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas u għeja mhux tas-soltu, in-nifs jinxxtamm helu, toġhma ħelwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih u waqqaf din il-mediċina sakemm tingħata aktar pariri mit-tabib tiegħek. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoaċidosi dijabetika" – problema rari iżda serja, kultant ta' periklu għall-ħajja li tista' tiżviluppa bid-dijabete minħabba ż-żieda fil-livelli ta' "korpi ketoniċi" fl-awrina jew fid-demem tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidosi dijabetika jista' jiżdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew bżonn ikbar ta' insulina minħabba kirurġija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek "dijabete tat-tip 1" – dan it-tip ġeneralment jibda meta tkun għadek żgħir/a u l-ġisem tiegħek ma jipproduċix insulina. M'għandekx tieħu Synjardy jekk għandek id-dijabete tat-tip 1;
- jista' jkollok riskju ta' deidratazzjoni, pereżempju:
 - jekk qed tirremetti, għandek diarea jew deni, jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob
 - jekk qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew ibaxxu l-pressjoni tad-demem
 - jekk għandek 75 sena jew aktarIs-sinjali possibbli huma elenkati fis-sezzjoni 4 taħt 'deidratazzjoni'. It-tabib tiegħek jista' jitolbok biex tieqaf tieħu Synjardy sakemm tirkupra biex tevita telf ta' ħafna fluwidu mill-ġisem. Staqsi dwar modi kif tipprevjeni deidratazzjoni.
- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliwi jew tal-passaġġ urinarju bid-deni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Synjardy sakemm tirkupra;
- jekk għandek bżonn tagħmel eżami b'sustanzi ta' kuntrast tal-jodinazzjoni (bħal X-ray jew skan). Aktar informazzjoni tingħata hawn taħt fis-sezzjoni "Mediċini oħra u Synjardy".

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensittività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejġha faxxite nekrotika tal-perinew jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi ttrattata immedjatament.

Kirurġija

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

Funzjoni tal-kliwi

Wagt it-trattament b'Synjardy, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliwi li qed tmur għall-agħar.

Kura tas-saqajn

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

Glukosju fl-urina

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

Synjardy jista' jintuża fi tfal b'età minn 10 snin 'il fuq għat-trattament tad-dijabete mellitus tat-tip 2. Minhabba *data* limitata, hija rakkomandata attenzjonii meta jintuża fi tfal b'età bejn 10 snin u 12-il sena.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal li għandhom inqas minn 10 snin.

Mediċini oħra u Synjardy

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

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

- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi), bhal Synjardy jistgħu jżidu r-riskju li titlef wisq fluwidu. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Synjardy. Sinjali possibbli li tkun qed titlef hafna fluwidu mill-ġisem tiegħek huma elenkati f'sezzjoni 4.
- mediċini oħra li jnaqqsu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek bhall-insulina jew mediċina ta' tip "sulphonylurea". It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demm baxxi wisq (ipoglicemija).
- mediċini li jistgħu jibdli l-ammont ta' metformin fid-demm tiegħek, speċjalment jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqsa (bhal verapamil, rifampicin, cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole, crizotinib, olaparib).
- bronkodilaturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw biex jikkuraw l-ażżma.
- kortikosteroidi (li jittieħdu mill-ħalq, bħala injezzjoni, jew man-nifs), li jintużaw biex jikkuraw l-infjammazzjoni f'mard bhall-ażżma u l-artrite.
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bhal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- mediċini li fihom l-alkoħol (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkoħol").
- aġenti tal-kuntrast jodinati (mediċini li jintużaw matul *X-ray*, ara sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- jekk qed tieħu l-lithium għax Synjardy jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demm tiegħek.

Synjardy mal-alkoħol

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

Tqala u treddiġ

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Synjardy ghandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

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

3. Kif għandek tieħu Synjardy

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

Kemm għandek tieħu

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

Id-doża 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 tieħu diġà (850 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum), u d-doża l-aktar baxxa ta' empagliflozin (5 mg darbtejn kuljum). Jekk inti diġà qed tieħu ż-żewġ mediċini separatament, it-tabib tiegħek se jibda t-trattament b'pilloli ta' Synjardy li jagħtuk l-istess ammont tat-tnejn li huma. Jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa jew jista' jiddeċiedi li juża mediċina alternattiva.

Meta tieħu din il-mediċina

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

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

Dieta xierqa u eżerċizzju jgħinu lil ġisem tiegħek juża z-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 ħafna, rimettar, uġiġħ fl-istonku b'bugħawwieġ, thossok ġeneralment ħażin u għajjen ħafna, u jkollok diffikultà tieħu nifs. Sintomi oħrajn huma tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-taħbit tal-qalb. **Jekk thossok hekk, jista' jkollok bżonn kura l-isptar immedjata, għaliex l-aċidożi lattika tista' twassal għal koma. Waqqaf din il-mediċina immedjatament u kkuntattja lil tabib jew l-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2). Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.**

Jekk tinsa tieħu Synjardy

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

Jekk tieqaf tiehu Synjardy

Tiqafx tiehu Synjardy qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel, sakemm ma tissuspettax li għandek ketoacidożi dijabetika, acidożi lattika, jew jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidrazzjoni (ara sezzjoni 2 "twissijiet u prekawzjonijiet"). Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tieqaf tiehu Synjardy.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Reazzjoni allergika severa, osservata bi frekwenza mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100 persuna)

Is-sinjali possibbli ta' reazzjoni allergika severa jistgħu jinkludu:

- nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien, jew fil-gerżuma li tista' twassal għal diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra')

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

Synjardy jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna li jissejjah acidożi lattika (ara s-sezzjoni 2). Jekk jigrigi dan, inti trid **tieqaf tiehu Synjardy u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax acidożi lattika tista' twassal għal koma.

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

Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidosis dijabetika (ara sezzjoni 2):

- zieda fil-livelli ta' "korpi ketaċonici" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf malajr fil-piż
- thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx
- uġiġh fl-istonku
- ikollok hafna għatx
- in-nifs ikun mgħagġel u fil-fond
- konfużjoni
- ngħas jew għeja 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-demm. 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-demm 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' tikkawża livell baxx ta' zokkor fid-demm, bhal sulphonylurea jew insulina, ir-riskju li jkollok zokkor fid-demm baxx hu oghla. Is-sinjali livell ta' zokkor fid-demm baxx jistgħu jinkludu:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji ohra waqt li qed tiehu Synjardy:

Komuni haħfna

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

Komuni

- infezzjoni ġenitali kkawżata minn fungi (traxx)
- tgħaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieġ li tgħaddi aktar urina mis-soltu
- haħkk
- raxx jew ġilda haħmra - dan jista' jkun bil-hakk u jinkludi hotob ibbuzzati, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- bidliet fil-mod kif ittieġhem l-affarijiet-
- għatx
- testijiet tad-demmm jistgħu juru żieda fil-livelli ta' xaħham fid-demmm (kolesterol) fid-demmm tiegħek
- stitikezza
- livelli mnaqqsa jew baxxi ta' vitamina B12 fid-demmm (is-sintomi jistgħu jinkludu għeja kbira, ilsien juġa' u aħmar [glossite], tingiż u tneħnim [parestesija] jew ġilda pallida jew safra). It-tabib tiegħek jista' jordna xi testijiet biex jiskopri l-kawża tas-sintomi tiegħek għaliex xi whud minn dawn jistgħu jkunu kkawżati anke mid-dijabete jew problemi ta' saħħa ohra mhux relatati.

Mhux komuni

- urtikarja
- titqanżah jew uġiġh biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina
- it-testijiet tad-demmm jistgħu juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (krejatinina jew ureja)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru židiet fl-ammont ta' ċelloli tad-demmm homor fid-demmm tiegħek (ematokrit)

Rari

- fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier, infezzjoni serja tat-tessut artab tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus

Rari haħfna

- anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, infjammazzjoni tal-fwied (epatite)

- ħmura fil-ġilda (eritema)
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulointerstizjali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Synjardy

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

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 mhux attivi l-oħra 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 huma disponibbli f'folji perforati b'doża waħda 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 pillola miksija 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 Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Il-Greċja

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Franza

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Franza

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

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

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