

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL KARATTERISTIČI TAL PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

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 FARMAČEWTKA**

Pillola miksija b'rita (pillola).

### Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola ovali, ta' lewn abjad fl-isfar, mžaqqa fuq żewġ naħħat, miksija b'rita, imnaqqxa b’“S5” u l-logo ta’ Boehringer Ingelheim fuq naħha waħda u “850” fuq in-naħha 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, mžaqqa fuq żewġ naħħat, miksija b'rita, imnaqqxa b’“S5” u l-logo ta’ Boehringer Ingelheim fuq naħha waħda u “1000” fuq in-naħha 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, mžaqqa fuq żewġ naħħat, miksija b'rita, imnaqqxa b’“S12” u l-logo ta’ Boehringer Ingelheim fuq naħha waħda u “850” fuq in-naħha 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, mžaqqa fuq żewġ naħħat, miksija b'rita, imnaqqxa b’“S12” u l-logo ta’ Boehringer Ingelheim fuq naħha waħda u “1000” fuq in-naħha l-oħra (tul tal-pillola: 21.1 mm, wisa’ tal-pillola: 9.7 mm).

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiči**

Synjardy huwa indikat għat-trattament ta' adulti bid-dījabete 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 medicinali oħra għat-trattament tal-dījabete f'pazjenti mhux ikkontrollati biżżejjed b'metformin u dawn il-prodotti medicinali
- f'pazjenti li digħi 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 gliċemiku 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**

#### Pożologija

##### Adulti b'funzjoni renali normali (eGFR> 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

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

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

F'pazjenti li d-dījabete tagħhom mhix ikkontrollata biżżejjed b'metformin waħdu jew flimkien ma' prodotti medicinali oħra għat-trattament tad-dījabete, id-doża rakkodata 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 digħi qed jieħdu. F'pazjenti li jittolleraw doża totali ta' kuljum ta' empagliflozin 10 mg u jeħtieġ kontroll gliċemiku aktar strett, id-doża tista' tiżid 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' ipogliċemija (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 digħi jew l-eqreb doża terapewtikament adegwata ta' metformin (għall-qawwiet disponibbi ara sezzjoni 2).

#### Doża minsija

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

## Popolazzjonijiet specjali

### *Indeboliment tal-kliewi*

L-effikaċja glicemika ta' empagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi. Għat-tnaqqis tar-riskju kardiovaskulari 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 m<sup>2</sup> (ara Tabella 1). Peress li l-effikaċja ta' empagliflozin li jnaqqas il-glicemija hija mnaqqsa f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktar 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-ipergħiċemija.

Għal rakkmandazzjonijiet 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.

Tabella 1: Pożoġiġa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi<sup>a</sup>

eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] 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 jeħtieġ kontroll glicemiku addizzjonal, id-doża tista' tiżid għal 25 mg.
45 sa <60	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Ibda b'10 mg. <sup>b</sup> Kompli b'10 mg f'pazjenti li digà qed jeħdu empagliflozin.
30 sa <45	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqsnofs id-doża massima.	Ibda b'10 mg. <sup>b</sup> Kompli b'10 mg f'pazjenti li digà qed jeħdu empagliflozin. <sup>b</sup>
<30	Metformin huwa kontraindikat	Empagliflozin mħuwiex rakkmandat.

<sup>a</sup> Ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2

<sup>b</sup> pazjenti b'diċċabbe mellitus tat-tip 2 u marda kardiovaskulari stabbilita

### *Indeboliment tal-fwied*

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

### *Anzjani*

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni, tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied se jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja glicemika ta' empagliflozin. Minħabba li metformin jitneħha 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-acidozi l-lattika assoċċjata ma' metformin, b'mod partikolari f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). F'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar, riskju ogħla għal žvojtarr ta' volum għandu jiġi kkonsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Synjardy għandu jittieħed darbejn kuljum mal-ikel sabiex jonqsu r-reazzjonijiet avversi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin. Il-pilloli jridu jinbelgħu shaħ mal-ilma. Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu bid-dieta tagħhom b'distribuzzjoni xierqa tat-teħid ta' karboidrati matul il-ġurnata. Pazjenti b'piżżejjed 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' acidozi metabolika akuta (bħal acidozi lattika, ketoacidozi dijabetika) (ara sezzjoni 4.4).
- Prekoma dijabetika.
- Insuffiċjenza renali severa ( $eGFR < 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ ) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-potenzjal li jbiddlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni severa, kollass (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
- Marda li tista' tikkawża nuqqas ta' ossiġġu 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-alkohol, alkoholiżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5)

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Ačidozi lattika

Ačidozi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iż-żda 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' ačidozi lattika.

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

Prodotti mediciinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal mediciċini kontra l-pressjoni għolja, dijuretiċi u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti trtratti b'metformin. Fatturi ohra ta' riskju għal ačidozi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkohol, insuffiċjenza epatika, dijabet ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketozi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġġu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediciinali li jistgħu jikkawżaw ačidozi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' ačidozi lattika. Ačidozi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħi ta' nifs acidotiku, ugħiġi addominali, bugħawwieg fil-muskoli, astenija u ipoterċiha segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu 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 ( $>5 \text{ mmol/l}$ ) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

## Ketoacidosi dijabetika

Kažijiet rari ta' ketoacidosi dijabetika (DKA, *diabetic ketoacidosis*) inkluži kažijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, gew irrapportati f'pazjenti kkurati b'inibituri ta' SGLT2, inkluž empagliflozin. F'numru ta' kažijiet, 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'dozi oħġla ta' empagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidosi dijabetika jrid jitqies fil-każ ta' sintomi mhux tipiči bħal nawsja, rimettar, anoressija, uġiġi addominali, għatx kbir, diffikultà fit-teħid tan-nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu jew ngħas. Pazjenti għandhom jiġu vvalutati għall-ketoacidosi minnufih jekk iseħħu dawn is-sintomi, irrisspettivament 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 jiddaħħlu l-isptar għal proċeduri maġġuri 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-awwina. Trattament b'empagliflozin jista' jerġa' 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-ketoacidosi għandhom jitqiesu.

Pazjenti li jistgħu jkunu friskju oħġla ta' DKA jinkludu pazjenti b'riżerva baxxa tal-funzjoni taċ-ċelloli beta (eż. pazjenti b'diabete tata' Tip 2 b'ghadd baxx ta' peptidi C jew diabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal teħid limitat tal-ikel jew deidazzjoni severa, pazjenti li d-dozi tal-insulina tagħhom jonqsu u pazjenti b'żieda fil-ħtiġiġiet ta' insulinina minħabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż ta' alkohol. Inhibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

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

Synjardy m'għandux jintuża f'pazjenti b'diabete ta' tip 1. Data minn programm ta' provi klinici f'pazjenti b'diabete ta' tip 1 uriet żieda fl-okkorrenza ta' DKA bi frekwenza komuni f'pazjenti trattati 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 akkulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidozi l-lattika. Metformin għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabli li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

## Indeboliment renali

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi se jwassal għal tnaqqis fl-effikaċċja għicemika ta' empagliflozin. Empagliflozin/metformin huwa kontraindikat f'pazjenti b'eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

## **Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi**

Stima tal-funzjoni tal-kliewi 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 mediciċinali li jingħata fl-istess waqt li jista' jkollu impatt negattiv fuq il-funzjoni tal-kliewi.

## **Funzjoni tal-qalb**

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

## **Kirurgja**

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

## **Riskju ta' žvojtar tal-volum**

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

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

## **Anzjani**

L-effett ta' empagliflozin fuq it-tnejħija tal-glucose fl-awrina huwa assoċjat ma' dijuresi osmotika, li tista' taffettwa l-istat ta' idratazzjoni. Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' žvojtjar tal-volum. Għalhekk għandha tingħata attenzjoni speċjali għat-teħid tal-volum tagħhom f'każ ta' għoti flimkien ma' prodotti mediciċinali li jistgħu jwasslu għal žvojtars tal-volum (eż. dijuretiċi, inibituri tal-ACE).

## **Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju**

Kienu rrappurtati kažijiet wara t-tqeħġid fis-suq ta' infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju inkluži pajelonefrite u urosepsis f'pazjenti kkurati b'empagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Interruzzjoni temporanja tal-kura għandha tigi kkonsidrata f'pazjenti b'infezzjonijiet kkomplikati tal-passaġġ urinarju.

## **Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)**

Kažijiet wara t-tqeħġid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), gew irrapprtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri SGLT2. Dan huwa

avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieg intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikellmu tabib jekk jesperjenzaw taħlita ta' sintomi ta' wġiġħ, sensittività, eritema jew nefha fiż-żona ġenitali jew perineali, flimkien ma' deni jew telqa. Kun konxju li qabel il-fasciit isekk nekrotika jistgħu jseħħu infekzjoni urogenitali jew axxess perineali. Jekk ikun hemm suspect ta' kankrena ta' Fournier, Synjardy għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tnejħiha 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 kliniči fit-tul b'inhibitru SGLT2 ieħor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixx effett ta' klassi. Bhal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li l-pazjenti jingħataw dwar il-kura preventiva ta' rutina tas-saqajn.

### Hsara fil-fwied

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' hsara fil-fwied fi provi kliniči 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).

### Marda kronika tal-kliewi

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

### Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

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

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

Il-monitoraġġ tal-kontroll għicemiku bl-assaġġ 1,5-AG mħuwiex rakkomdat minħabba li l-kejl ta' 1,5-AG mħuwiex affidabbli fl-evalwazzjoni tal-kontroll għicemiku f'pazjenti li qed jieħdu inhibituri ta' SGLT2. Jingħata l-parir biex jintużaw metodi alternativi ta' monitoraġġ tal-kontroll għicemiku.

### Vitamina B12

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B12. Ir-riskju ta' livelli baxxi ta' vitamina B12 jiżdied ma' żieda 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' suspect ta' defiċjenza ta' vitamina B12 (bhal anemija jew newropatijs), il-livelli ta' vitamina B12 fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Monitoraġġ perjodiku tal-vitamina B12 jista' jkun meħtieg f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal defiċjenza ta' vitamina B12. It-terapija b'metformin għandha titkompli sakemm tkun ittollerata u ma tkunx kontraindikata u għandu jiġi pprovdut trattament korrettiv xieraq għal defiċjenza ta' vitamina B12 skont il-linji gwida kliniči attwali.

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

L-ġħoti flimkien ta' doži multipli ta' empagliflozin u metformin ma jbiddilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' empagliflozin jew metformin f'individwi b'saħħiethom.

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

### Empagliflozin

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### *Dijuretiċi*

Empagliflozin jista' jżid l-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretiċi 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' ipogliċemija. Għalhekk, doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagog tal-insulina, għandha mnejn tkun meħtiega biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija meta tintuża ma' empagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### *L-effetti ta' prodotti medicinali oħrajn fuq empagliflozin*

Data *in vitro* tissuġerixxi li r-rotta princiċiali 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 OATPiB3, imma mhux OAT1 u OCT2. Empagliflozin huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' rezistenza għall-kancer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein).

L-ghoti kongħunt ta' empagliflozin ma' probenecid, impeditur ta' enzimi UGT u OAT3, irriżulta f'żieda ta' 26% fl-ogħla konċentrazzjonijiet ta' empagliflozin fil-plażma ( $C_{max}$ ) u żieda ta' 53% fl-erja ta' taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni mal-ħin (AUC). Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrat 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 għiġiemku 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 ždied bi 15% u l-AUC ždied b'59% wara l-ghoti flimkien. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrat li kienu klinikament rilevanti.

L-impediment tat-trasportaturi OATPB1/1B3 bl-ghoti flimkien ma' rifampicin irriżulta f'żieda ta' 75% fis- $C_{max}$  u żieda ta' 35% fl-AUC ta' empagliflozin. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrat li kienu klinikament rilevanti.

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

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

##### *Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti medicinali oħrajn*

Empagliflozin jista' jżid l-eliminazzjoni tal-lithium mill-kliewi u l-livelli tal-lithium fid-demm jistgħu jiġi mnaqqsa. Il-konċentrazzjoni tal-lithium fis-serum għandha tiġi mmonitorjata aktar ta' spiss wara

l-bidu ta' empagliflozin u bidliet fid-doža. 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 jimpedixxix, jinattivax, jew jinduci isoformi ta' CYP450. Empagliflozin ma jimpedixxix UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, jew UGT2B7.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra li jinvolvu isoformi maġġuri ta' CYP450 u UGT ma' empagliflozin u sottostrati ta' dawn l-enzimi mogħtija fl-istess ħin huma għalhekk improbabli.

Empagliflozin ma jimpedixxix P-gp f'doži terapewtiċi. Abbażi ta' studji *in vitro*, emagliflozin hu kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' sustanzi attivi li huma sottostrati ta' P-gp. L-ghoti fl-istess waqt ta' digoxin, sottostrat ta' P-gp, ma' empagliflozin irriżulta f'żieda ta' 6% fl-AUC u ta' 14% żieda f'C<sub>max</sub> ta' digoxin. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrat li kienu klinikament rilevanti.

Empagliflozin ma jimpedixxix 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 kkonsidratli improbabbli.

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

### Metformin

#### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

##### *Alkoħol*

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

##### *Trasportaturi ta' ketajins organici (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, trimethoprine, 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 rakkomadata kawtela, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment renali, meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' metformin, għax il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' metformin tista' tiżid. Jekk ikun hemm bżonn, jista' jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doža 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-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegha wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### Tahlitiet li jeħtiegu prekawzjonijiet ghall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidoži lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettiivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE,

antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u dijuretiċi, speċjalment dijuretiċi *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

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

#### *Insulina u sekretagogi tal-insulina*

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

### **4.6 Fertility, tqala u treddiġħ**

#### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' dan il-prodott mediciċinali jew empagliflozin f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew li empagliflozin jghaddi mis-sekonda waqt l-aħħar perijodu tat-tqala f'ammonti limitati ħafna imma ma jindikawx effetti diretti jew indiretti li jistgħu jkunu ta' hsara fir-rigward ta' žvilupp embrijoniku bikri. Madanakollu, studji f'annimali wrew effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' wara t-tweliż. *Data* limitata tissuġġerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhux wiex assoċjat ma' riskju miżjud ta' malformazzjonijiet kongenitali. Studji f'annimali bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin jew b'metformin waħdu wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'doži aktar għoljin ta' metformin waħdu (ara sezzjoni 5.3).

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

#### Treddiġħ

Metformin huwa eliminat fil-ħalib tas-sider uman. Ma ntwera l-ebda effett fuq trabi li għadhom jitwieldu u fit akbar li qegħdin jiġi 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 titwieleed u fit akbar ma jistax jiġi eskluż.

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

#### Fertility

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertility fil-bniedem b'dan il-prodott mediciċinali jew empagliflozin. Studji f'annimali b'empagliflozin u metformin ma urewx effetti diretti jew indiretti tħalli 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 tigħi evitata ipogliċemija 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 kliniči kieni l-ipogličemija flimkien mal-insulina u/jew sulphonylurea u sintomi gastrointestinali (nawsja, rimettar, dijarea, uğigh ta' žaqq u nuqqas t'aptit). L-ebda reazzjoni avversa ma giet identifikata fil-provi klinici b'empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin imqabbla mal-effetti sekondarji tal-komponenti uniċi.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkti 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 tittieħed stima mid-data disponibbli).

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Moniliasi vaginali, vulvovaginitis, balanitis u infezzjoni genitali oħra <sup>1, 2</sup> Infezzjoni tal-passaġġ urinarju (inkluži pajelonefrite u urosepsis) <sup>1, 2</sup>		Fasciitis nekrotika tal-perinew (Kankrena ta' Fournier) <sup>a</sup>	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipogliemija (meta jintuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina) <sup>1</sup>	Għatx <sup>2</sup> Tnaqqis/defiċje nza ta' Vitamina B12 <sup>3, a</sup>		Ketoacidosi Dijabetika <sup>a</sup>	Aċidożi lattika <sup>3</sup>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Disturb fit-togħma <sup>3</sup>			
<i>Disturbi vaskulari</i>			Żvojtar tal-volum <sup>1, 2, d</sup>		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Sintomi gastro-intestinali <sup>3, 4</sup>	Stitikezza			
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied <sup>3</sup> Epatite <sup>3</sup>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Hakk (generalizzat) <sup>2, 3</sup> Raxx	Urtikarja Angjoedima		Eritema <sup>3</sup>
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mogħdija tal-awrina <sup>1, 2</sup>	Disurja <sup>2</sup>		Nefrite tubulointerstizjali
<i>Investigazzjoniji et</i>		Żieda fil-lipidi tas-serum <sup>2, b</sup>	Żieda fil-krejatinina fid-demm/ Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari <sup>1</sup> Żieda fl-ematokrit <sup>2, c</sup>		

<sup>1</sup> Ara s-sottosezzjonijiet hawn taħt għal aktar tagħrif

<sup>2</sup> Reazzjonijiet avversi identifikati tal-monoterapija b'empagliflozin

<sup>3</sup> Reazzjonijiet avversi identifikati tal-monoterapija b'metformin

<sup>4</sup> Sintomi gastro-intestinali bħal nawseja, rimettar, dijarea, ugħiġi ta' żaqq u nuqqas ta' aptit isehħu l-aktar frekwenti matul il-bidu tal-kura u jissolvew spontanjament fil-maġġoranza tal-każijiet.

<sup>a</sup> Ara sezzjoni 4.4

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

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Ipogliċemija

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

#### Ipogliċemija maġġuri (każijiet li jeħtieġ l-ġħajnuna)

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

#### Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rrapporata bħala avveniment avvers kienet oħla f'pazjenti li nghataw empagliflozin 10 mg (8.8%) mqabbla ma' empagliflozin 25 mg (6.6%) jew plaċebo (7.8%). Bhal fil-każ ta' plaċebo, infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar għal empagliflozin f'pazjenti bi storja medika ta' infezzjonijiet kroniči jew rikorrenti tal-passaġġ urinarju. L-intensità (ħafifa, moderata, severa) tal-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienet simili ghall-plaċebo. Avvenimenti ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienu rrapporati l-aktar frekwenti għal empagliflozin 10 mg imqabbel ma' plaċebo f'pazjenti nisa, iżda mhux għal empagliflozin 25 mg. Il-frekwenzi ta' infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienu baxxi għal pazjenti rġiel u kienu bbilanċjati fuq il-gruppi ta' kura.

#### Moniliasi vaginali, vulvovaġiniti, balanite u infezzjoni ġenitali ohra

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

## Žieda fil-mgħodija tal-awrina

Kif mistenni mill-mekkaniżmu ta' azzjoni, žieda fil-mgħodija tal-awrina (kif ivvalutata mit-tfittxja ta' PT inkluż pollakjurja, polijurja u nokturja) kienet osservata bi frekwenza oħġla f'pazjenti kkurati b'metformin li nghataw empagliflozin 10 mg (3.0%) u empagliflozin 25 mg (2.9%) meta mqabbla ma' plaċebo (1.4%) bħala terapija aġġuntiva ma' metformin. Iż-žieda fil-mgħodija tal-awrina kienu minn ħief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet paragħunabbli bejn plaċebo u empagliflozin (< 1%).

## Żvojtar tal-volum

Il-frekwenza globali ta' žvojtjar ta' volum (li jinkludi t-termini determinati minn qabel ta' pressjoni tad-demm (ambulatorja) mnaqqsa, pressjoni tad-demm sistolika mnaqqsa, deidratazzjoni, pressjoni baxxa, ipovolemja, pressjoni baxxa meta tqum minn pożizzjoni ta' serhan u sinkope) f'pazjenti kkurati b'metformin li nghataw empagliflozin kienet baxxa: 0.6% għal empagliflozin 10 mg, 0.3% għal empagliflozin 25 mg u 0.1% għal plaċebo. 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  $\geq 75$  sena, l-avvenimenti ta' žvojtar ta' volum kienu rrapportati f'pazjent wieħed ikkurat b'empagliflozin 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin.

## Žieda fil-krejatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari

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

Iż-židiet inizjali fil-krejatinina 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 riversibbli wara t-twaqqif tal-medċina 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 m<sup>2</sup>). Minn hemm 'il quddiem, l-eGFR inżammet waqt trattament kontinwu. L-eGFR medja reġġhet lura għal-linjal bażi wara t-twaqqif tat-trattament li tissuġġerixxi li bidliet emdinamiċi akuti jista' jkollhom rwol f'dawn il-bidliet fil-funzjoni tal-kliewi.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

#### Empagliflozin

Fi studji kliniči kkontrollati, doži waħdanin ta' sa 800 mg empagliflozin (ekwivalenti għal 32 darba l-ogħla doża rakkomandata ta' kuljum) f'voluntiera b'saħħiethom u doži multipli ta' kuljum ta' sa 100 mg empagliflozin (ekwivalenti għal 4 darbiet l-ogħla doża rakkomandata ta' kuljum) f'pazjenti b'diabete ta' tip 2 ma wrew l-ebda tossiċċità. Empagliflozin żied l-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina li wassal għal žieda fil-volum ta' awrina. Iż-žieda osservata fil-volum ta' awrina ma kinetx dipendenti

fuq id-doža u m'għandhiex valur kliniku. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 800 mg fil-bnedmin.

### Metformin

L-ipogliċemija ma kinitx irrapportata f'doži ta' metformin ta' sa 85 g, għalkemm kien hemm każżejjet fejn seħħet aċidoži lattika f'ċirkustanzi bħal dawn. Doža eċċessiva ħafna ta' metformin jew ir-riski konkomitanti jistgħu jwasslu għal aċidoži lattika. L-aċidoži lattika hija emerġenza medika u trid tiġi kkurata l-isptar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### Terapija

F'każ ta' doža eċċessiva, it-trattament għandu jinbeda kif jixraq skont l-istat kliniku tal-pazjent. Il-metodu l-aktar effettiv biex jitneħħew il-lactate u l-metformin hija l-emodijalisi. It-tnejħħija ta' empagliflozin bl-emodijalisi ma ġietx studjata.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Medicini li jintużaw kontra d-dijabete, kombinazzjonijiet ta' medicini orali li jbaxxu l-livelli tal-glucose fid-dem, Kodiċi ATC: A10BD20

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Synjardi jikkombina żewġ prodotti medicinali antiiperġliċemici li għandhom mekkaniżmi ta' kontroll kumplimentari biex itejjeb il-kontroll għiġi kumplimentar. Itpaxx il-kontroll għiġi b'doži ta' tip 2: empagliflozin, impeditur tal-kotrasportatur 2 tas-sodju-glukosju, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi biguanide.

### Empagliflozin

Empagliflozin huwa impeditur riversibbli, qawwi ħafna ( $IC_{50}$  ta' 1.3 nmol) kompetitiv u silettiv ta' SGLT2. Empagliflozin ma jimpedixx trasportaturi oħra tal-glukosju li huma importanti għat-trasport tal-glukosju għal-ġot-tessuti periferali u huwa 5,000 darba aktar silettiv għal SGLT2 kontra SGLT1, it-trasportatur ewljeni responsabbli għall-assorbiment ta' glukosju fl-imsaren. SGLT2 jesprimi ruhu sew fil-kliewi, filwaqt li f'tessuti oħra jew huwa nieqes jew jinstab fiti li xejn. Huwa responsabbli, bħala t-trasportatur predominant, għar-riassorbiment ta' glukosju mill-filtrat glomerulari lura għal-ġoċ-ċirkolazzjoni. F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u ipergliċemija, ammont ogħla ta' glukosju jiġi ffiltrat u assorbit lura.

Empagliflozin itejjeb il-kontroll għiġi kumplimentar b'doži ta' tip 2 billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid ta' glukosju fil-kliewi. L-ammont ta' glukosju li jitneħħha mill-kliewi permezz ta' dan il-mekkaniżmu huwa dipendent fuq il-konċentrazzjoni ta' glukosju fid-dem u GFR. L-impediment ta' SGLT2 fpazjenti b'dijabete ta' tip 2 u ipergliċemija 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 żidiedet immedjatamente wara l-ewwel doža ta' empagliflozin u hija kontinwa fuq intervall ta' dožaġġ ta' 24 siegħa. Iż-żieda fl-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina kienet stabbli fl-ahħar tal-perijodu ta' trattament ta' 4 ġimħat, b'medja ta' madwar 78 g/jum b'empagliflozin 25 mg. L-eliminazzjoni ta' glukosju fl-awrina rriżultat fi tnaqqis immedjat fil-livelli ta' glukosju fil-plażma f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

Empagliflozin itejjeb kemm il-livelli ta' glukosju fil-plażma fis-sawm u anke wara ikla. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' empagliflozin huwa indipendenti mill-funzjoni taċ-ċelluli beta u r-rotta

tal-insulina u dan jikkontribwixxi għal riskju baxx ta' ipogliċemija. 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 jqanqal 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 sostniet u moderat fil-pressjoni tad-demm. Il-glukosurja, in-natrijuresi u d-dijuresi osmotika osservati b'empagliflozin jistgħu jikkontribwixxu għat-titjib fir-riżultati kardjovaskulari.

### Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti antiiperġliċemici, li jbaxxi kemm il-livell tal-glukosju basali kif ukoll dak ta' wara l-ikel fil-plażma. Dan ma jistimulax it-tnejxha tal-insulina u għalhekk ma johloq x-ipogliċemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' 3 mekkaniżmi:

- inaqqs il-produzzjoni ta' glukosju tal-fwied billi jimpedixxi l-glukoneogenesi u l-glikogenolisi,
- fil-muskoli, billi jżid is-sensittività għall-insulina, itejeb it-tehid u l-użu tal-glukosju periferali,
- u jdewwem l-assorbiment tal-glukosju intestinali.

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

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

### Effikaċċja klinika u sigurtà

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

L-effikaċċja gliċemika u r-riżultati kardjovaskulari gew ivvalutati b'kollo f' 10,366 pazjent b'dijabete ta' tip 2 li kienu kkurati f' 9 studji kliniči double blind, ikkontrollati bi plaċebo 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 bhala terapija aġġuntiva ma' metformin. Minn dawn, 266 jew 264 pazjent kienu kkurati b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg bhala terapija aġġuntiva ma' metformin flimkien mal-insulina, rispettivament.

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

## Empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin, sulphonylurea, pioglitazone

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

Fl-estensjoni ta' dawn l-istudji double-blind u kkontrollata bi plaċebo, tnaqqis fHbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm kienu sostnuti sa ġimgħa 76.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja fi studji ta' 24 ġimgħa kkontrollati bi plaċeboa

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

N	225	225	216
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Linja baži (medja)	128.8	128.7	129.3
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	-1.4	-4.1	-3.5
Differenza mill-plačebo <sup>1</sup> (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)
<b>Terapija aġġuntiva ma' pioglitazone + metformin<sup>b</sup></b>			
	<b>Plačebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Linja baži (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	-0.11	-0.55	-0.70
Differenza mill-plačebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.45* (-0.69, -0.21)	-0.60* (-0.83, -0.36)
N	118	116	123
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c &lt; 7% b'linja baži HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	8.5	22.4	28.5
N	124	125	127
<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>			
Linja baži (medja)	79.45	79.44	80.98
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	0.40	-1.74	-1.59
Differenza mill-plačebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-2.14* (-2.93, -1.35)	-2.00* (-2.78, -1.21)
N	124	125	127
<b>SBP (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Linja baži (medja)	125.5	126.3	126.3
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	0.8	-3.5	-3.3
Differenza mill-plačebo <sup>1</sup> (95% CI)		-4.2** (-6.94, -1.53)	-4.1** (-6.76, -1.37)

<sup>a</sup> Sett ta' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet miċjuba 'l-quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ għicemiku.

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

<sup>1</sup> Medja aġġustata ghall-valur ta' linja baži

<sup>2</sup> Mhx evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

<sup>3</sup> 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 nghataw kura qabel

Studju ta' disinn faktorjali li dam 24 ġimħa twettaq biex jevalwa l-effikacċja u s-sigurtà ta' empagliflozin f'pazjenti li qatt ma nghataw 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 darbejn kuljum) wasset għal titjib ta' rilevanza statistika fl-HbA1c (Tabella 4) u għal tnaqqis ikbar fl-FPG (mqabbla mal-komponenti individwali) u l-piż tal-ġisem (mqabbla ma' metformin).

Tabella 4: Ir-riżultati tal-effikaċja f'ġimġha 24 li jqabblu empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin mal-komponenti individwali<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	No Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Ebda Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
<b>HbA1c (%)</b>								
Tal-linja baži (medja)	8.68	8.65	8.62	8.84	8.66	8.86	8.69	8.55
Bidla mil- linja baži <sup>1</sup>	-1.98	-2.07	-1.35	-1.93	-2.08	-1.36	-1.18	-1.75
Tqabbil kontra empa (95% CI) <sup>1</sup>	-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) <sup>1</sup>	-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

<sup>1</sup> medja aġġustata ghall-valur tal-linja baži

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

<sup>b</sup> Mogħti f'żewġ doži maqsumin b'mod ugwali kuljum meta mogħti flimkien ma' metformin

<sup>c</sup> Mogħti f'żewġ doži 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 kinu xikkin ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u linagliptin 5 mg, il-kura kemm b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti ( $p<0.0001$ ) f'HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5). Barra minn hekk, irriżultat fi tnaqqis klinikament sinifikanti f'FPG, fil-pressjoni tad-demm sistolika u f'dik dijastolika meta mqabbel ma' plaċebo.

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

Terapija aġġuntiva għal metformin u linagliptin 5 mg			
	Plaċebo <sup>5</sup>	Empagliflozin <sup>6</sup>	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Linja baži (medja)	7.96	7.97	7.97
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	0.14	-0.65	-0.56
Differenza minn plaċebo (95% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
Pazjenti (%) li jilħqu HbA1c <7% b'HbA1c ≥7% tal-linja baži <sup>2</sup>	17.0	37.0	32.7
N	106	109	110
<b>Piż tal-ġisem (kg)<sup>3</sup></b>			
Linja baži (medja)	82.3	88.4	84.4
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	-0.3	-3.1	-2.5
Differenza minn plaċebo (95% CI)		-2.8* (-3.5, -2.1)	-2.2* (-2.9, -1.5)
N	106	109	110
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Linja baži (medja)	130.1	130.4	131.0
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	-1.7	-3.0	-4.3
Differenza minn plaċebo (95% CI)		-1.3 (-4.2, 1.7)	-2.6 (-5.5, 0.4)

<sup>1</sup> Medja aġġustata għall-valur tal-linja baži

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

<sup>3</sup> Mudell MMRM fuq FAS (OC) inkluda HbA1c tal-linja baži, eGFR (MDRD) tal-linja baži, reġjun ġeografiku, žjara, kura, u kura b'interazzjoni permezz ta' žjara. Għall-piż, ġie inkluż il-piż tal-linja baži.

<sup>4</sup> Il-mudell MMRM inkluda SBP tal-linja baži u HbA1c tal-linja baži bħala kovarjat(i) linear, u eGFR tal-linja baži, reġjun ġeografiku, kura, žjara, u žjara skont l-interazzjoni tal-kura bħala effetti fissi.

<sup>5</sup> Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-plaċebo kienu qed jirċievu l-plaċebo kif ukoll linagliptin 5 mg b'metformin ta' sfond

<sup>6</sup> 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 baži jew ugwali għal 8.5%, it-tnejja tnaqqis mil-linja baži f'HbA1c kien -1.3% b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg wara 24 ġimġha (p<0.0001) meta mqabbel ma' plaċebo.

#### 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 gliċemiku inadegwat li qeqħdin fuq metformin biss, it-trattament b'empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis superjuri f'HbA1c (Tabella 6), u tnaqqis klinikament validu fil-FPG, meta mqabbel ma' glimepiride. Empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem, fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demm u proporzjon statistikament sinifikanti aktar baxx f'pazjenti b'każijiet ipogliċemici meta mqabbha ma' glimepiride (2.5% għal empagliflozin, 24.2% għal glimepiride, p<0.0001).

Tabella 6: Rizultati ta' effikaċja wara 104 ġimghat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabbel empagliflozin ma' glimepiride bħala terapija addizzjonali għal metformin<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Sett ta' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet imexxija 'l-quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ għicemiku.

<sup>b</sup> Sa 4 mg glimepiride

<sup>1</sup> Medja aġġustata għall-valur ta' linja baži

<sup>2</sup> Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfurmatorju sekwenziali

<sup>3</sup> LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

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

\*\* valur p < 0.0001

### Terapija aġġuntiva mal-insulina

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

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

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

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

Tabella 7: Rizultati tal-effikaċja f'Gimħat 18 u 52 fi studju kkontrollat bi plaċebo ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva ma' doži mogħtija diversi drabi kuljum ta' insulina bi jew mingħajr terapija konkomitanti b'metformin

	Plaċebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) f'Gimħa 18</b>			
Linja bażi (medja)	8.29	8.42	8.29
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.58	-0.99	-1.03
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.41* (-0.61, -0.21)	-0.45* (-0.65, -0.25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) f'Gimħa 52<sup>b</sup></b>			
Linja bażi (medja)	8.26	8.43	8.38
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.86	-1.23	-1.31
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.37** (-0.67, -0.08)	-0.45* (-0.74, -0.16)
N	84	84	87
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c &lt; 7%</b>			
<b>b'HbA1cfil-linja bażi ≥ 7% f'Gimħa 52<sup>b, 2</sup></b>	27.4	41.7	48.3
N	86	83	86
<b>Doża tal-insulina (IU/jum) f'għimħa 52<sup>b, 3</sup></b>			
Linja bażi (medja)	91.01	91.77	90.22
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	12.84	0.22	-2.25
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-12.61** (-21.43, -3.80)	-15.09** (-23.79, -6.40)
N	86	84	87
<b>Piż tal-Ġisem (kg) f'Gimħa 52<sup>b</sup></b>			
Linja bażi (medja)	97.78	98.86	94.93
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	0.42	-2.47	-1.94
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-2.89* (-4.29, -1.49)	-2.37* (-3.75, -0.98)

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

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

<sup>1</sup> Medja aġġustata ghall-valur ta' linja bażi

<sup>2</sup> mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

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

\* valur p ≤ 0.0005

\*\* valur p < 0.005

#### *Empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal insulina bażali*

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

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

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

Tabella 8: Rizultati tal-effikaċja f'Ġimħat 18 u 78 fi studju kkontrollat bi plačebo ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali mal-insulina bażali u metformin<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Analizi ta' sottogrupp ta' sett ta' analizi shiha (FAS - Full analysis set) għal pazjenti b'terapija fl-isfond addizzjonali ta' metformin - Completers fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet miġjuba '1 quddiem (LOCF) qabel l-ġhoti ta' terapija għal salvataġġ għilem.

<sup>1</sup> medja aġġustata ghall-valur ta' linja baži

\* valur p < 0.0001

\*\* valur p ≤ 0.025

#### Empagliflozin u linagliptin bħala terapija addizzjonali ma' metformin

Fi prova double-blind f'pazjenti b'kontroll għilem kien mhux adegwaw, kura ta' 24 ġimħa biż-żewġ doži ta' empagliflozin flimkien ma' linagliptin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin tat-taqqis statistikament sinifikanti ( $p < 0.0001$ ) fl-HbA1c (bidla mil-linja baži 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 doži ta' empagliflozin flimkien ma' linagliptin 5 mg taw tħalli statistikament sinifikanti fl-FPG-- u l-pressjoni tad-demm. Iż-żewġ doži taw tħalli statistikament sinifikanti simili fil-piż tal-ġisem, espress bħala kg u bidla perċentwali. Proporzjon akbar ta' pazjenti bl-HbA1c fil-linja baži  $\geq 7.0\%$  u kkurati b'empagliflozin flimkien ma' linagliptin kisbu HbA1c fil-mira ta'  $< 7\%$  mqabbel ma' linagliptin 5 mg. It-taqqis klinikament sinifikanti fl-HbA1c inżamm stabbli għal 52 ġimħa.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin darbtejn kuljum kontra darba kuljum (doži ta' kuljum ta' 10 mg u 25 mg) bħala terapija addizzjonali f'pazjenti b'kontroll għilem suffiċjenti fuq monoterapija b'metformin ġew evalwati fi studju double blind ikkонтrollat bi plačebo li dam 16-il ġimħa. Il-kuri kollha b'empagliflozin irriżultaw fi tħalli sinifikanti fl-HbA1c mil-linja baži (medja totali ta' 7.8%) wara 16-il ġimħa ta' kura mqabbel ma' plačebo. Korsijiet ta' doži ta' darbtejn kuljum ta'

empagliflozin fuq terapija fl-isfond ta' metformin wasslu għal tnaqqis paragunabbli fl-HbA1c versus korsijiet ta' doži ta' darba kuljum b'differenza bejn il-kuri fit-taqqis fl-HbA1c mil-linja baži sa ġimgħa 16 ta' -0.02% (95% CI -0.16, 0.13) għal empagliflozin 5 mg darbejn kuljum kontra 10 mg darba kuljum, u -0.11% (95% CI -0.26, 0.03) għal empagliflozin 12.5 mg darbejn kuljum kontra 25 mg darba kuljum.

### Riżultat kardjovaskulari

L-istudju double-blind, ikkontrollat bi plaċebo EMPA-REG OUTCOME qabbel doži miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg ma' plaċebo bħala terapija addizzjonali għat-terapija ta' trattament standard f'pazjenti b'dijabete tip 2 u b'mard kardjovaskulari stabbilit. B'kollox gew ittrattati 7,020 pazjent (empagliflozin 10 mg: 2,345, empagliflozin 25 mg: 2,342, plaċebo: 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 rgiel. Fil-linja baži, 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 m<sup>2</sup>, 17.8% ta' 45-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> u 7.7% ta' 30-45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

F'ġimgħa 12, kien osservat titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA1c meta mqabbel mal-linja baži ta' 0.11% (0.02) fil-grupp tal-plaċebo, 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 gliċemiku tjieb 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-plaċebo, 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' plaċebo. 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-taqqis ta' mwiet kardjovaskulari kien komparabbi 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 gliċemiku jew mill-funzjoni tal-kliewi (eGFR) u ġeneralment kien konsistenti fil-kategoriji ta' eGFR kollha sa eGFR ta' 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fl-istudju EMPA-REG OUTCOME.

L-effikċja 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 minħabba 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<sup>a</sup>

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

CV = kardiovaskulari, MI = infart mijokardijaku

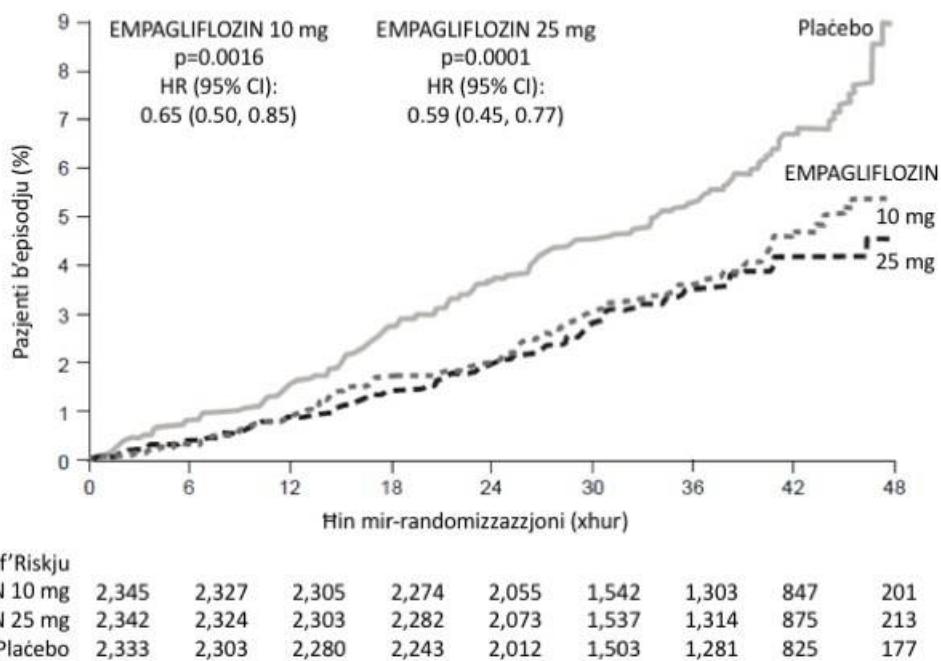
<sup>a</sup> Sett trattat (TS), jiġifieri pazjenti li rċievew ghallinjas doża waħda tal-mediciċina tal-istudju

<sup>b</sup> Doži miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg

\* Minħabba li d-data mill-prova ġiet inkluża f'analizi interim, applika intervall ta' fiduċja ta' 95.02% b'żewġ naħħat, li jikkorrespondi għal valur-p ta' inqas minn 0.0498 għal sinifikat.

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

### Doži ta' Empagliflozin versus Plaċebo



### *Insuffiċjenza tal-qalb li teħtieg dħul l-isptar*

Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin naqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb li teħtieg dħul l-isptar meta mqabbel ma' plačebo (empagliflozin 2.7%; plačebo 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 plačebo (18.8%).

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

### *Glukosju sagħtejn wara ikla*

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

### *Pazjenti bl-HbA1c fil-linjal baži $\geq 9\%$*

F'analizi spċifikata minn qabel ta' individwi bl-HbA1c fil-linjal baži  $\geq 9.0\%$ , il-kura b' empagliflozin 10 mg jew 25 mg bħala terapija aġġuntiva ma' metformin irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA1c f'Għimgħa 24 (bidla medja aġġustata mil-linjal baži ta' -1.49% għal empagliflozin 25 mg, -1.40% għal empagliflozin 10 mg, u -0.44% għal plačebo).

### *Piż tal-ġisem*

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

### *Pressjoni tad-demm*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin gew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi plačebo għal perijodu ta' 12-il ġimgħa fpazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm għolja fuq antidijabetiku differenti u sa 2 terapiji li jaġixxu kontra l-pressjoni tħallix. Trattament b'empagliflozin darba kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c, u l-pressjoni tad-demm sistolika u dijastolika medja fuq 24 siegħa kif stabbilit b'monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demm (Tabella 10). Trattament b'empagliflozin ipprovda tnaqqis f'SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqiegħda.

Tabella 10: Rizultati ta' effikaċja wara 12-il ġimġha fi studju kkontrollat bi plaċebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm mhix ikkontrollata<sup>a</sup>

	Plaċebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) f'Ġimġha 12<sup>1</sup></b>			
Linja baži (medja)	7.90	7.87	7.92
Bidla mil-linja baži <sup>2</sup>	0.03	-0.59	-0.62
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (95% CI) <sup>2</sup>		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
<b>SBP fuq 24 siegħa f'Ġimġha 12<sup>3</sup></b>			
Linja baži (medja)	131.72	131.34	131.18
Bidla mil-linja baži <sup>4</sup>	0.48	-2.95	-3.68
Differenza mill-plaċebo <sup>4</sup> (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
<b>DBP fuq 24 siegħa f'Ġimġha 12<sup>3</sup></b>			
Linja baži (medja)	75.16	75.13	74.64
Bidla mil-linja baži <sup>5</sup>	0.32	-1.04	-1.40
Differenza mill-plaċebo <sup>5</sup> (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

<sup>a</sup> Sett ta' analiżi shiha (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, valuri wara terapija ta' salvataġġ kontra d-dijabete ċċensurati

<sup>2</sup> Il-medja aġġustata għal HbA1c tal-linja baži, eGFR tal-linja baži, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediciċinali kontra l-pressjoni għolja

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

<sup>4</sup> Il-medja aġġustata għal SBP tal-linja baži, HbA1c tal-linja baži, eGFR tal-linja baži, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediciċinali kontra l-pressjoni għolja

<sup>5</sup> Il-medja aġġustata għal DBP tal-linja baži, HbA1c tal-linja baži, eGFR tal-linja baži, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediciċinali kontra l-pressjoni għolja

\* valur p < 0.0001

\*\* valur p < 0.001

F'analizi ppuljata spċċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi plaċebo, 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' plaċebo (-0.5 mmHg) u fil-pressjoni dijastolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2.0 mmHg) mqabbel ma' plaċebo (-0.5 mmHg), f'Ġimġha 24 li baqa' stabbli sa' Gimġha 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'piżżejjed kkurati b'metformin wara l-falliment ta' kura b'dieta biss urew:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ikkurat b'metformin (29.8 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti) versus kura b'dieta biss (43.3 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti), p = 0.0023, u kontra l-gruppi kkurati b'monoterapija kombinata ta' sulphonylurea u insulina (40.1 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti), p = 0.0034,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe mewta relatata mad-dijabete: metformin 7.5 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta biss 12.7 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, p = 0.017,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut tal-mortalità globali: gruppi kkurati b'metformin 13.5 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti versus dawk b'dieta biss 20.6 avveniment/1,000 sena

- ta' pazjenti, ( $p = 0.011$ ), u kontra dawk b' monoterapija kombinata ta' sulphonylurea u insulina 18.9 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti ( $p = 0.021$ ),
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta biss 18-il avveniment/1,000 sena, ( $p = 0.01$ ).

### Popolazzjoni pedjatrika

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Synjardy

Ir-riżultati tal-istudji tal-bijoekwivalenza 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 bijoekwivalenti ghall-għoti flimkien ta' doži korrispondenti ta' empagliflozin u metformin bħala pilloli individwali.

L-ġħoti ta' empagliflozin/metformin 12.5 mg/1,000 mg f'kundizzjonijiet meta l-persuna tkun kielet irriżulta fi tnaqqis ta' 9% fl-AUC u tnaqqis ta' 28% fis-C<sub>max</sub> għal empagliflozin, meta mqabbel mal-kundizzjonijiet meta tkun sajjem. Għal metformin, l-AUC naqas bi 12% u s C<sub>max</sub> 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 rakkondat 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-farmakokinetici ta' empagliflozin kienu kkaratterizzati b'mod estensiv f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2. Wara l-ġħoti mill-ħalq, empagliflozin ġie assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma f'medjan ta' t<sub>max</sub> li seħħew 1.5 sighħat wara d-doża. Minn hemm 'il quddiem, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma naqsu f'manjiera bifażika b'fażi rapida ta' distribuzzjoni u fażi terminali relativament bil-mod. Il-plażma fl-istat fiss medju AUC u C<sub>max</sub> 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 żidied f'manjiera proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetici ta' doża waħda u tal-istat fiss ta' empagliflozin kienu simili li jissu ġerixxi farmakokinetici lineari fir-rigward tal-ħin. Ma kienx hemm differenzi klinikamenti rilevanti fil-farmakokinetici ta' empagliflozin bejn voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

Il-farmakokinetika ta' empagliflozin 5 mg darbejn kuljum u empagliflozin 10 mg darba kuljum tqabbjet f'individwi b'saħħithom. L-espożizzjoni globali (AUC<sub>ss</sub>) ta' empagliflozin fuq perjodu ta' 24 siegħa b' empagliflozin 5 mg mogħti darbejn kuljum kienet simili għal empagliflozin 10 mg mogħti darba kuljum. Kif mistenni, empagliflozin 5 mg mogħti darbejn kuljum imqabbel ma' empagliflozin 10 mg darba kuljum irriżulta fi tnaqqis fl-C<sub>max</sub> u konċentrazzjonijiet iktar baxxi ta' empagliflozin fil-plażma (C<sub>min</sub>).

L-ġħoti ta' empagliflozin 25 mg wara teħid ta' ikla b'ħafna xaħam u ħafna kaloriji rriżulta f'esponiment fit aktar baxx; l-AUC naqas b'madwar 16% u C<sub>max</sub> b'madwar 37% meta mqabbel mal-kondizzjoni tas-sawm. L-effett osservat tal-ikel fuq il-farmakokinetici ta' empagliflozin ma kienx ikkonsidrat klinikament rilevanti u empagliflozin jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Rizultati simili nkisbu

meta Synjardy (empagliflozin/metformin) pilloli kombinati nghataw flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham u ta' kaloriji.

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Ma gewx osservati metaboliti prinċipali ta' empagliflozin fil-plażma tal-bniedem, kif iddefinit tal-anqas minn 10% tal-materjal kollu relataż mal-mediċina, 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

Abbaži tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmata li hi ta' 12.4 sīgħat u t-tnejħħija orali apparenti kienet ta' 10.6 l/sieħha. Il-varjabilitajiet bejn individwu u ieħor u dawk residwali għat-tnejħħija orali ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B'doż-ġġi ta' darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' empagliflozin intlahqu sal-ħames doża. B'mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, għiet osservata fl-istadju fiss. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [<sup>14</sup>C] empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, madwar 96% tar-radjuattivit marbuta mal-mediċina għiet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġgoranza ta' radioattivit marbuta mal-mediċina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-mediċina originali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radioattivit marbuta mal-mediċina li għiet eliminata mill-urina kienet tal-mediċina originali mhux mibdula.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever (tnejħħija tal-krejatinina < 30 - < 90 ml/min) u pazjenti b'falliment tal-kliewi/mard tal-kliewi tal-ahħar stadju (ESRD - End Stage Renal Disease), l-AUC ta' empagliflozin żidiedet 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% oħla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tnejħħija apparenti ta' empagliflozin naqset bi tnaqqis fit-tnejħħija tal-krejatinina li wassal għal żieda fl-espożizzjoni tal-mediċina.

#### *Indeboliment tal-fwied*

F'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u sever skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh, l-AUC ta' empagliflozin żidied b'madwar 23%, 47% u 75% u C<sub>max</sub> b'madwar 4%, 23% u 48%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali.

#### *Indiči tal-Piż tal-Ġisem (BMI)*

L-indiči tal-piż tal-ġisem ma kelle l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetici ta' empagliflozin abbaži ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. F'din l-analizi, l-AUC kien stmat li kien 5.82%, 10.4% u 17.3% inqas f'individwi b' BMI ta' 30, 35 u 45 kg/m<sup>2</sup>, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Generu Sesswali*

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

### *Razza*

Fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC kienet stmata li kienet 13.5% oħħla f'persuni mill-Ażja b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m<sup>2</sup>, meta mqabbla ma' individwi mhux Ażjatici b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Anzjani*

L-età ma kellha l-ebda impatt validu fuq il-farmakokinetici ta' empagliflozin abbaži ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Studju pedjatriku ta' Faži 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' empagliflozin (5 mg, 10 mg u 25 mg) fi tfal u adolexxenti b'età ta'  $\geq 10$  snin sa  $< 18$ -il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetici u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f'individwi adulti.

### 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-feċi kienet ta' 20-30%. Wara l-ghoti orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u muhuwiex komplut. Huwa supponut li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhijiex linear. Fid-doži u l-iskedi tad-doži rakkomandati ta' metformin, il-konċentrazzjonijiet fil-plažma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24 sa 48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 mikrogramma/ml. Fi provi kliniči kkontrollati, il-livelli massimi ta' metformin fil-plažma ( $C_{max}$ ) ma qabżux 5 mikrogrammi/ml, anki fid-doži massimi.

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

#### Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plažma huwa negħiġibbli. Metformin jinqasam f'eritrociti. Il-livell massimu fid-demmu huwa aktar baxx mil-livell massimum fil-plažma u jsegg bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin. Iċ-ċelloli tad-demm ħomor probabbilment jirrappreżentaw kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni (Vd) varjat bejn 63 - 276 l.

#### Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħha 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 jitneħha permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari. Wara doża orali, il-half-life terminali tal-eliminazzjoni apparenti hija ta' madwar 6.5 sighħat.

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

## Popolazzjonijiet specjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

Studju dwar doži multipli: Wara doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'pazjenti pedjatriċi, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) u l-espożizzjoni sistematika ( $AUC_{0-t}$ ) kienu madwar 33% u 40% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' adulti dijabetiċi li rċevew doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Minħabba li d-doža hija ttitrata individualment skont il-kontroll għiġiem, din hija ta' rilevanza klinika limitata.

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

#### Empagliflozin u metformin

Studji dwar it-tossiċità ġenerali fil-firien ta' sa 13-il ġimħa twettqu bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u metformin u ma żvelaw l-ebda organu fil-mira addizzjonal meta mqabbla ma' empagliflozin jew metformin waħdu. Uhud mir-risponsi żidiedu- bil-kura ta' kombinazzjoni, bħall-effetti fuq il-fizjologija tal-kliewi, il-bilanċi tal-elettroliti u l-istat tal-acidu/baži-. Madankollu, l-ipokloremija biss kienet meqjusa avversa f'espoożizzjonijiet ta' madwar 9 u 3 darbiet l-espożizzjoni AUC klinika tad-doža massima rakkomandata ta' empagliflozin u metformin, rispettivament.

Studju dwar l-iżvilupp embrijofetali f'firien nisa tqal ma indikax effett teratoġeniku attribwibbli għall-ghoti flimkien ta' empagliflozin u metformin f'espoożizzjonijiet ta' madwar 14-il darba l-espożizzjoni AUC klinika ta' empagliflozin assoċjata mal-ogħla doža, u 4 darbiet l-espożizzjoni AUC klinika ta' metformin assoċjata mad-doža 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-tossiċità li damu sejrin għal żmien twil flannimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossiċità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doža ta' emagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 darbiet id-doža klinika. Il-maġgoranza tat-tossiċità kienet konsistenti ma' farmakoloġija sekondarja relatata ma' telf ta' glukosju urinarju u żbilanci fl-elettroliti inkluz tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fix-xaħam tal-ġisem, żieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidratazzjoni, tnaqqis ta' glukosju fis-serum u židiet f'parametri oħra fis-serum li jirriflettu żieda fil-metabolizmu ta' proteini u glukoneogenesi, bidllet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidllet mikroskopici li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliewi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esaġerata fuq il-kliewi li ġiet osservata f'xi spiec kienet tinkeludi twessiġħ tubulari, u mineralizzazzjoni tubulari u pelvika f'madwar 4 darbiet l-esponiment ta' AUC kliniku ta' empagliflozin marbuta mad-doža ta' 25 mg.

Empagliflozin mhux ġenotossiku.

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinoġenicità, empagliflozin ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri f'firien nisa sal-ogħla doža ta' 700 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 72 darba l-espożizzjoni AUC klinika massima ta' empagliflozin. F'firien irġiel, għiehi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emanġġomas) tal-ġenqu limfatiku mesenteriku kienu osservati fl-ogħla doži, imma mhux f'doža ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 26 darba l-esponimet kliniku massimu ta' empagliflozin. Inċidenza ogħla ta' tumuri fiċ-ċelluli interstizjali fit-testikoli kienet osservata fil-kliewi f'doža ta' 300 mg/kg/jum u iż-żejjed, iż-żda mhux f'doža ta' 100 mg/kg/jum li tikkorrispondi għal

madwar 18-il darba l-espożizzjoni klinika massima ta' empagliflozin. Dawn it-tumuri kieni komuni għall-firien u mhumiex probabbli li jkunu rilevanti għall-bniedmin.

Empagliflozin ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden nisa sa doži ta' 1,000 mg/kg/jum, li tikkorripondi 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 tikkorripondi 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 patologija tal-kliewi u rottu tal-kliewi li ma tirriflettix il-bniedem. It-tumuri fil-kliewi fil-ġrieden irġiel huma meqjusin mhux rilevanti għall-bniedem.

Empagliflozin ma wera l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità jew l-iżvilupp embrijoniku bikri, f'esponenti suffiċjentement eċċessivi mill-esponenti fil-bniedem wara doži terapewtiċi. Empagliflozin li nghata waqt il-perijodu ta' organogenesi ma kienx teratoġeniku. F'doži tossiċi għall-omm biss, empagliflozin ikkaġuna wkoll għadam tar-riglejn jew dirghajn mghawga 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'esponenti tal-omm ta' madwar 4 darbiet l-esponent kliniku massimu ta' empagliflozin. L-ebda effett bħal dan ma' gie osservat f'esponenti sistemiku ekwivalenti għall-esponent kliniku massimu ta' empagliflozin. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bniedem għadu mhux čar.

Fi studju dwar it-tossiċità fil-friegħ fil-firien, meta empagliflozin ngħata minn jum 21 wara t-twelid sa jum 90 wara t-twelid, dilatazzjoni tubulari tal-kliewi u pelvika mhux avversa, minn minima għal hafifa fil-friegħ tal-firien 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 kien assenti wara perjodu ta' rkupru mingħajr medicina ta' 13-il- ġimgħa.

### Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, jew riskju ta' kanċer jew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bniedmin. 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. TAGħrif Farmaċewtiku**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli mikṣijin b'rita u Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli mikṣijin 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 mikstur b'rita u Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli mikstur 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 Inkompabilitajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediciinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediciina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura u tal-kontenit u ta' dak li hemm go 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 mikstur 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 mikstur b'rita.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor**

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

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

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

## **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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Mejju 2015  
Data tal-aħħar tiġid: 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 <http://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-AWTORIZAZZJONI  
GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbbli 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-Grecja

Pathéon 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 medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla 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-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

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

RMP aċċornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq 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 MEDIĆINALI**

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli miksin 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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA 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' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 – INKLUŽA L-KAXXA BLU –  
5 mg/850 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Synjardy 5 mg/850 mg pilloli mikсijin 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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pillola mikсija b'rita.

Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pillola mikсija b'rita.

Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola mikсija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

EU/1/15/1003/007 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksijsa b'rita

EU/1/15/1003/008 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksijsa b'rita

EU/1/15/1003/009 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksijsa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

**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 MEDICINALI**

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' ECCHIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/008 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/009 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksiġa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Synjardy 5 mg/1,000 mg pilloli mikssijin 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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 – INKLUŽA L-KAXXA BLU –  
5 mg/1,000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA 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 SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

EU/1/15/1003/016 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksijsa b'rita

EU/1/15/1003/017 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksijsa b'rita

EU/1/15/1003/018 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksijsa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1,000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

**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 MEDICINALI**

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' ECCHIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/016 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/017 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/018 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksiġa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksjin 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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Synjardy 12.5 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 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 – INKLUŽA L-KAXXA BLU –  
12.5 mg/850 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksiġin 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' EĊCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pillola miksiġa b'rita.

Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pillola miksiġa b'rita.

Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksiġa b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

EU/1/15/1003/025 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksijsa b'rita

EU/1/15/1003/026 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksijsa b'rita

EU/1/15/1003/027 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksijsa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Synjardy 12.5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

**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 MEDICINALI**

Synjardy 12.5 mg/850 mg pilloli miksiżin 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' ECCHIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/025 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/026 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/027 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksiġa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksim 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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Germanja

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Synjardy 12.5 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 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 – INKLUŽA L-KAXXA BLU –  
12.5 mg/1,000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksjin 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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA 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 SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1003/034 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/035 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/036 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksiġa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Synjardy 12.5 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 –  
12.5 mg/1,000 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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' ECCHIPJENTI****4. GHAMLA FARMACEWTKA 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/035 180 (2 pakketti ta' 90 x 1) pilloli miksiġa b'rita

EU/1/15/1003/036 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pilloli miksiġa b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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' tagħrif: 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 tieħu din il-mediċina.

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

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Synjardy u għalxiex jintuża

#### X'inhu Synjardy

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

#### X'inhi d-dijabete tat-tip 2?

Id-dijabete tat-tip 2 hija marda li tīgi kemm mill-ġeni tiegħek kif ukoll mill-istil ta' ħajja tiegħek. Jekk ikollok id-dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmlilx biżżejjed insulină biex tikkontrolla l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek, u ġismek ma jkunx kapaċi juža l-insulina tiegħu b'mod effettiv. Dan iwassal għal livelli għolja ta' glucose fid-demmin tiegħek li jistgħu jwasslu għal problemi mediċi bħal problemi marbuta mal-qalb, mard tal-kliewi, tagħma, u cirkolazzjoni batuta f'dirgħajk u riglejk.

#### Kif jaħdem Synjardy

Empagliflozin jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejħha inibituri tal-kotrasportatur 2 tas-sodium u l-glucose (SGLT2 - sodium glucose co-transporter-2). Jaħdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Dan jikkawża li z-zokkor fid-demmin (glucose) jitneħha fl-awrina tiegħek. Metformin jaħdem b'mod differenti biex ibaxxi l-livelli taż-zokkor fid-demmin, l-aktar billi jimblokka l-produzzjoni tal-glucose fil-fwied.

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

#### Għalxiex jintuża Synjardy

- Synjardy jingħata flimkien mad-dieta u l-eżercizzju biex jikkura pazjenti adulti b'dijabete ta' tip 2 (18-il sena u aktar) li ma tistax tīgi kkontrollata biż-żieda ta' metformin waħdu jew metformin ma' mediċini oħra-- għad-dijabete.
- Synjardy jista' jintuża wkoll ma' mediċini oħra għat-trattament tad-dijabete. Dawn jistgħu jkunu mediċini li jittieħdu mill-ħalq jew li jittieħdu b'injezzjoni bħall-insulina.

- Barra minn hekk, Synjardy jista' jintuża bħala alternattiva għal empagliflozin u metformin li jittieħdu bħala pilloli individwali.-- Sabiex tevita doža 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-eżercizzju tiegħek kif qallek tagħmel it-tabib, l-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Synjardy

### Tiħux Synjardy

- jekk inti allerġiku għal empagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'pereżempju, ipergħicemja severa (glucose għoli ħafna fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaggel fil-piż, acidozi lattika (ara "Riskju ta' aċidozi lattika" hawn taħt) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejħha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġi fl-istonku, teħid ta' nifs mghażżeen u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu;
- jekk kellek prekoma dijabetika;
- jekk għandek problemi serji bil-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doža tiegħek ta' kuljum jew jitlob 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-kliewi tiegħek. Infezzjonijiet severi jistgħu jwasslu għal problemi tal-kliewi, li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidozi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk tlift ħafna ilma minn ġismek (deidrazzjoni), eż. minħabba dijarea li damet għal żmien twil jew severa, jew jekk irrimettejt ħafna drabi wara xulxin. Id-deidrazzjoni tista' twassal għal problemi tal-kliewi li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidozi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk qed tingħata kura għal insuffiċjenza tal-qalb akuta jew recentement kellek attakk tal-qalb, għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni, bħal kollass jew diffikultajiet tieħu nifs. Dan jista' jwassal għal nuqqas tal-provvista ta' ossiġġu lit-tessuti li jista' jpoġġik f'riskju ta' aċidozi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- jekk kellem problemi bil-fwied;
- jekk tixrob ammonti kbar ta' alkoħol, jew kuljum jew inkella kultant (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkoħol").

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Riskju ta' aċidozi lattika

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

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

**Waqqaf it-teħid ta' Synjardy għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidrazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidu tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponenti għal shana 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' aċidoži lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidoži lattika jinkludu:**

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

Aċidoži lattika hija emergenza medika u għandha tiġi trattata fi sptar.

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

- jekk tesperjenza telf malajr fil-piż, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġ fl-istonku, ikollok hafna għatx, in-nifs ikun mgħaqġġel u fil-fond, konfuzjoni, ngħas u għeja mhux tas-soltu, in-nifs jinxtam ħelu, toghma ġelwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-ġħaraq, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacħidosi dijabetika" – problema rari iż-żda serja, kultant ta' periklu għall-ħajja li tista' tiżviluppa bid-dijabete minħabba ż-żieda fil-livelli ta' "korpi ketoniċi" fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacħidosi 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 kirurgija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek "dijabete tat-tip 1" – dan it-tip ġeneralment jibda meta tkun għaddek żgħir/a u l-ġisem tiegħek ma jipproducix insulina. M'għandekx tieħu Synjardy jekk għandek id-dijabete tat-tip 1;
- jista' jkollok riskju ta' deidratazzjoni, pereżempju:
  - jekk qed tirremetti, għandek dijarea jew deni, jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob
  - jekk qed tieħu mediciċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew ibaxxu l-pressjoni tad-demm
  - jekk għandek 75 sena jew aktar

Is-sinjalji possibbli huma elenkti fis-sezzjoni 4 taħt 'deidratazzjoni'. It-tabib tiegħek jista' jitlobok biex tieqaf tieħu Synjardy sakemm tirkupra biex tevita telf ta' hafna fluwidu mill-ġisem. Staqsi dwar modi kif tipprevjeni deidratazzjoni.

- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliewi jew tal-passaġġ urinarju bid-den. It-tabib tiegħek jista' jgħidliq 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 taħlita ta' sintomi ta' wġiġħ, sensittività, hmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni generali li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iż-żda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejħha faxxite nekrotika tal-perinew jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi trattata immedjatament.

### Kirurgija

Jekk għandek bżonn kirurgija 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-kliewi

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

### Kura tas-saqajn

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

### Glukosju fl-urina

Minħabba l-mod ta' kif taħdem din il-mediċina, l-urina tiegħek ser tirriżulta pozittiva għaż-żokkor waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **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, ħad-dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dožaġġ ta' Synjardy. Huwa importanti ħafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretic), bħal Synjardy jistgħu jżidu r-riskju li titlef wisq fluwidu. It-tabib tiegħek jista' jgħid biex tieqaf tieħu Synjardy. Sinjal possibbli li tkun qed titlef ħafna fluwidu mill-ġisem tiegħek huma elenkti f'sezzjoni 4.
- mediċini oħra li jnaqqasu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek bħall-insulina jew mediċina ta' tip "sulphonylurea". It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqsas id-doža ta' dawn il-mediċini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demm baxxi wisq (ipogliċemija).
- mediċini li jistgħu jibdlu l-ammont ta' metformin fid-demm tiegħek, speċjalment jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (bħal verapamil, rifampicin, cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprine, vandetanib, isavuconazole, crizotinib, olaparib).
- bronkodilaturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw biex jikkuraw l-ażżma.
- kortikosterojdi (li jittieħdu mill-ħalq, bħala injezzjoni, jew man-nifs), li jintużaw biex jikkuraw l-infjammazzjoni f'mard bħall-ażżma u l-artrite.
- mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- certi mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- mediċini li fihom l-alkohol (ara s-sezzjoni "Synjardy mal-alkohol").
- agenti 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-alkohol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkohol 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 treddi', 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 tikkagħunax īxsara lit-tarbija li għadha ma tweliditx.

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

## Sewqan u thaddim ta' magni

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

Li tieħu Synjardy flimkien ma' mediciċinej msejħha sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli ta' zokkor fid-demm baxxi wisq (ipogliċemija), li jistgħu joħloqu sintomi bhal roghda, għaraq u bidla fil-vista, u jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża ghodod jew makkinarju, jekk thossox stordut/a waqt li qed tieħu Synjardy.

### **3. Kif għandek tieħu Synjardy**

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

Kemm għandek tieħu

Id-doža ta' Synjardy tvarja skont il-kundizzjoni tiegħek u d-doži ta' medicini għad-dijabete li qed tieħu. It-tabib tiegħek se jaġġusta d-doža tiegħek skont il-bżonn u jghidlek eż-żattament liema doža trid tieħu tal-medicina.

Id-doža rrakkodata hija pillola waħda darbejn kuljum. It-tabib tiegħek normalment se jibda t-trattament b'Synjardy billi jippreskrivi d-doža tal-pillola li tagħtik l-istess doža ta'----- metformin li qed tieħu digħi (850 mg jew 1,000 mg darbejn kuljum), u d-doža l-aktar baxxa ta' empagliflozin (5 mg darbejn kuljum). Jekk inti diġi qed tieħu ż-żewġ mediciċini separatament, it-tabib tiegħek se jibda t-trattament b'pilloli ta' Synjardy li jaġtuk l-istess ammont tat-tnejn li huma. Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jiġi jippreskrivi doža aktar baxxa jew jiġi jiddeċiedi li juža mediciċja alternativa.

## Meta tieħu din il-medjċina

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

It-tabib tiegħek jista' jaġħtki ricetta għal Synjardy flimkien ma' medicina oħra kontra d-dijabete. Ftakar biex tieħu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-ahjar riżultati għas-saħħha tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża sabiex jikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.

Dieta xierqa u eżercizzju jgħinu lil ġisem tiegħek juža z-zokkor aħjar. Huwa importanti li tibqa' fuq programm ta' dieta u eżercizzju 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 aċidoži lattika. Is-sintomi ta' aċidoži lattika m' humiex spċifici bħal thossock ma tiflahx ħafna, rimettar, u ġiġi fl-istonku b'bugħawwieg, thossock ġeneralment hażin u ghajjen ħafna, u jkollok diffikultà tieħu nifs. Sintomi oħrajn huma tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-taħbiż tal-qalb. Jekk thossock hekk, jista' jkollok bżonn kura l-isptar immedjata, għaliex l-aċidoži 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 taqbeż doża, hu Synjardy hekk kif tiftakar. Jekk ma tiftakarx sad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li ma ḥadtx u kompli bl-iskeda regolari tiegħek. M'għandekx tieħu doża doppija ta' din il-mediċina.

## Jekk tieqaf tieħu Synjardy

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

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

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Is-sinjalji possibbli ta' reazzjoni allerġika severa jistgħu jinkludu:

- nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien, jew fil-gerżuma li tista' twassal għal diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla'

**Aċidoži 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 aċidoži lattika (ara sezzjoni 2). Jekk jiġi dan, inti trid **tieqaf tieħu Synjardy u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidoži lattika tista' twassal għal koma.

**Ketoacidosi dijabetika, li tfeġġi rarament (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)**

Dawn huma s-sinjalji ta' ketoacidosi dijabetika (ara sezzjoni 2):

- žieda fil-livelli ta' "korpi ketaċonieċi" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf malajr fil-piż
- thossox ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
- ugħiġi fl-istonku
- ikollok hafna għatx
- in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- ngħas jew għejja mhux tas-soltu
- in-nifs jinxamm ħelu, toghma ħelwa jew metallika fħal-qek jew riħa differenti tal-awrina jew l-gharaq.

Dan jista' jseħħi irrispettivament mil-livell ta' glukożju fid-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf temporanġament 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 (ipogliċemija), li ġie osservat b'mod komuni hafna, jista' jaġi effettwa iktar minn persuna 1 f'10).**

Jekk tieħu Synjardy ma' mediċina oħra li tista' tikkäġuna livell baxx ta' zokkor fid-demm, bħal sulphonylurea jew insulin, ir-riskju li jkollok zokkor fid-demm baxx hu ogħla. Is-sinjalji livell ta' zokkor fid-demm baxx jistgħu jinkludu:

- roghda, għaraq, thossox anzujuż jew konfuż, qalb thabba bil-qawwi.
- ġuħ kbir, ugħiġi ta' ras

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

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

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

- sensazzjoni ta' īħruq meta tgħaddi l-urina
- urina li tidher mċajpra
- uġiġi fil-pelvi, jew uġiġi f'nofs id-dahar (meta l-kliewi jkunu infettati)

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

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

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

### **Effetti sekondarji oħra waqt li qed tieħu Synjardy:**

Komuni ħafna

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

Komuni

- infezzjoni ġenitali kkawżata minn fungi (traxx)
- tgħaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieg li tgħaddi aktar urina mis-soltu
- ħakk
- raxx jew ġilda ħamra - dan jista' jkun bil-ħakk u jinkludi ħotob ibbuzzati, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- bidliet fil-mod kif ittiegħem l-affarijet-
- għatx
- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-livelli ta' xaham fid-demm (kolesterol) fid-demm tiegħek
- stitkezza
- livelli mnaqqsa jew baxxi ta' vitamina B12 fid-demm (is-sintomi jistgħu jinkludu għeja kbira, ilsien juga' u ahmar [glossite], tingiż u tnemmin [parestesija] jew ġilda pallida jew safra). It-tabib tiegħek jista' jordna xi testijiet biex jiskopri l-kawża tas-sintomi tiegħek għaliex xi wħud minn dawn jistgħu jkunu kkawżati anke mid-dijabete jew problemi ta' saħħha oħra mhux relatati.

Mhux komuni

- urtikarja
- titqanżah jew uġiġi biex tbattal il-bużżeqqieqa tal-awrina
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (krejatinina jew ureja)
- testijiet tad-demm jistgħu juru żidiet fl-ammont ta' ċelloli tad-demm ħomor fid-demm 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 ħafna

- 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 kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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 mniżzla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħżeen Synjardy

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Synjardy

Is-sustanzi attivi huma empagliflozin u metformin.

Kull Synjardy 5 mg/850 mg pillola mikṣija b'rīta fiha 5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

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

Kull Synjardy 12.5 mg/850 mg pillola mikṣija b'rīta fiha 12.5 mg empagliflozin u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pillola mikṣija b'rīta 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 mikṣijin b'rīta huma ovali, ta' lewn abjad fl-isfar, mžaqqa fuq żewġ naħat. Għandhom "S5" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa waħda u "850" fuq in-naħha l-oħra. Il-pillola hija 19.2 mm twila u għandha wisa' ta' 9.4 mm.

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

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

Synjardy 12.5 mg/1,000 mg pilloli mikṣijin b'rīta huma ovali, ta' lewn vjola fil-kannella, mžaqqa' fuq żewġ naħat Għandhom "S12" u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq naħa wahda u "1000" fuq in-naħha 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 mikṣija 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 mikṣija b'rita.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

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

**Manifattur**

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

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

Pathéon 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-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**  
Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**  
Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Tel: +359 2 958 79 98

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

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

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

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. +49 (0) 6172 273 2222

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

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

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

Lilly S.A.  
Tel: +34 91 663 50 00

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

Lilly France SAS  
Tél: +33 1 55 49 34 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 412 66 00

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim 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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 1 661 4377

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

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