

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita  
Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola fiha 10 mg empagliflozin

Eċċipjent b'effett magħruf  
Kull pillola fiha lactose monohydrate ekwivalenti għal 154.3 mg lactose anidru.

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola fiha 25 mg empagliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf.  
Kull pillola fiha lactose monohydrate ekwivalenti għal 107.4 mg lactose anidru.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita  
Pillola tonda, ta' lewn safrani ċar, mżaqqa fuq żewġ naħat, bi truf imċannfrin, miksija b'rita, imnaqqxa b'"S10" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra (dijametru tal-pillola: 9.1 mm).

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita  
Pillola ovali, ta' lewn safrani ċar, mżaqqa fuq żewġ naħat, miksija b'rita, imnaqqxa b'"S25" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra (dijametru tal-pillola: 5.6 mm).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Jardiance huwa indikat fit-trattament ta' dijabete mellitus ta' tip 2 sabiex itejjeb il-kontroll glicemiku fl-adulti bħala:

#### Monoterapija

Meta d-dieta u l-eżerċizzju waħedhom ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq f'pazjenti li għalihom l-użu ta' metformin hu kkonsidrat mhux xieraq minhabba intolleranza.

## Terapija ta' kombinazzjoni miżjuda

Flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-glukożju li jinkludu l-insulina, meta dawn, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, ma jipprovdwx kontroll glicemiku adegwat (ara sezzjoni 4.4, 4.5 u 5.1 għal-data disponibbli fuq kombinazzjonijiet differenti).

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

##### Monoterapija u l-kombinazzjoni miżjuda

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 10 mg empagliflozin darba kuljum għal monoterapija u bhala terapija kombinata miżjuda ma' prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-glukożju li jinkludu l-insulina. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin 10 mg darba kuljum li għandhom  $eGFR \geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> u jehtiegu kontroll glicemiku aktar strett, id-doża tista' toghla għal 25 mg darba kuljum. Id-doża massima hi ta' 25 mg (ara hawn taht u sezzjoni 4.4).

Meta empagliflozin jintuza flimkien ma' sulphonylurea jew ma' insulina, doża iktar baxxa ta' sulphonylurea jew insulina, għandha tigi kkunsidrata biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

##### Popolazzjonijiet speċjali

###### *Indeboliment tal-kliewi*

Minhabba l-mekkanizmu t'azzjoni, l-effikaċja ta' empagliflozin huwa dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża mhux mehtieġ għal pazjenti li għandhom  $eGFR$  ta'  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> jew  $CrCl \geq 60$  ml/min.

Empagliflozin m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom  $eGFR$  ta'  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> jew  $CrCl$  ta'  $< 60$  ml/min. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin li għandhom  $eGFR$  li jaqa' b'mod persistenti taht 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> jew  $CrCl$  taht 60 ml/min, id-doża ta' empagliflozin għandha tigi aġġustata jew tinzamm f'ammont ta' 10 mg darba kuljum. Empagliflozin għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom  $eGFR$  b'mod persistenti taht 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> jew  $CrCl$  b'mod persistenti taht 45 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1, u 5.2).

Empagliflozin m'għandux jintuza f'pazjenti li għandhom mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD) jew f'pazjenti fuq id-dijalisi għaliex mhuwiex mistenni li jkun effettiv f'pazjenti bħal dawn (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

###### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhux mehtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-esponiment ta' empagliflozin jizdied f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. L-esponiment terapewtiku f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied hu limitat u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

###### *Anzjani.*

L-ebda aġġustament fid-doża mhux mehtieġ ibbażat fuq l-età. F'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar, riskju oghla għal żvojtjar ta' volum għandu jiġi kkonsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'pazjenti li għandhom 85 sena jew aktar, mhux rakkomandat li tinbeda terapija b'empagliflozin minhabba l-esperjenza terapewtika limitata (ara sezzjoni 4.4).

###### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' empagliflozin fit-tfal u adolexxenti ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

## Metodu ta' kif ghandu jinghata

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojt, u jinbelghu shaħ mal-ilma. Jekk wiehed jinsa jiehu doża, din ghandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. Doża doppja m'għandhiex tittiehed fl-istess jum.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

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

#### Generali

Jardiance m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1 jew għal kura ta' ketoaċidożi dijabetika.

#### Ketoaċidożi dijabetika

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

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

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

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

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

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

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

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

## Indeboliment tal-kliewi

Jardiance m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom eGFR taħt 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl <60 ml/min. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin li għandhom eGFR b'mod persistenti taħt 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl taħt 60 ml/min, id-doża ta' empagliflozin għandha tiġi aġġustata jew tinzamm f'ammont ta' 10 mg darba kuljum. Empagliflozin għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom eGFR b'mod persistenti taħt 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl b'mod persistenti taħt 45 ml/min. Empagliflozin m'għandux jingħata lil pazjenti b'ESRD jew lil pazjenti fuq id-dijalisi għaliex mhuwiex mistenni li dan ikun effettiv f'pazjenti bħal dawn (ara sezzjonijiet 4.2, u 5.2).

### Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi

Minhabba l-mekkaniżmu t'azzjoni, l-effikaċja ta' empagliflozin huwa dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk stima tal-funzjoni tal-kliewi hija rakkomandata kif ġej:

- Qabel il-bidu ta' empagliflozin u kull tant żmien waqt it-trattament i.e tal-anqas darba fis-sena (ara sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).
- Qabel il-bidu ta' kull prodott mediċinali li jingħata fl-istess waqt li jista' jkollu impatt negattiv fuq il-funzjoni tal-kliewi.

## Hsara fil-fwied

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

## Anzjani.

L-effett ta' empagliflozin fuq l-eliminazzjoni tal-glukosju bl-awrina huwa assoċjat ma' dijuresi osmotika, li jista' jaffettwa l-istat ta' idratazzjoni. Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar jistgħu jkunu friskju akbar ta' żvojtjar ta' volum. Għadd akbar ta' dawn il-pazjenti trattati b'empagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi marbuta ma' żvojtjar tal-volum meta mqabbla ma' placebo (ara sezzjoni 4.8).

L-esperjenza terapewtika f'pazjenti li għandhom 85 sena jew aktar hija limitata. Mhux rakkomandat li tinbeda terapija b'empagliflozin f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

## Riskju ta' żvojtjar tal-volum

Abbażi tal-mod ta' azzjoni tal-impedituri ta' SGLT-2, dijuresi osmotika li takkompanja glukosurja terapewtika tista' twassal għal tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demmm (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ikkaġunat minn empagliflozin jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti li għandhom mard kardjovaskulari magħruf, pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija kontra l-pressjoni għolja bi 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 gastrointestinali), monitoraġġ attent tal-istat tal-volum (eż. eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demmm, testijiet tal-laboratorju li jinkludu ematokrit) u l-elettroliti huwa rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu empagliflozin. Waqfien temporanju tat-trattament b'empagliflozin għandu jiġi kkonsidrat sakemm it-telf ta' fluwidu jiġi kkoreġut.

## Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bħala każ avvers kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin 25 mg u placebo u oghla f'pazjenti trattati b'empagliflozin 10 mg (ara sezzjoni 4.8). Infezzjoni kkomplikata tal-passaġġ urinarju (eż. pijelonefrite jew urosepsis) giet osservata bi frekwenza simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo. Madanakollu, interruzzjoni temporanja ta' empagliflozin għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti b'infezzjonijiet kkomplikati tal-passaġġ urinarju.

## Falliment kardijaku

L-esperjenza tal-klassi I-II tan-New York Heart Association hija ristretta, u m'hemmx esperjenza fi studji kliniċi b'empagliflozin fi klassi III-IV ta' NYHA.

## Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

Minhabba l-mekkanizmu tal-azzjoni, pazjenti li jkunu qed jieħdu Jardiance ser jittestjaw pozittivi għal glukosju fl-urina tagħhom.

## Lactose

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti li għandhom intolleranza minhabba problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, in-nuqqas ta' lactase ta' Lapp jew malassorbiment tal-glukosju-galattożju, m' għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

#### Dijuretici

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

#### Insulina u sekretagogi tal-insulina

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

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

#### L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq empagliflozin

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

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

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

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

L-impediment ta' t-trasportaturi OATP1B1/1B3 bl-għoti kongunt ma' rifampicin irrizulta f'żieda ta' 75% fis- $C_{max}$  u żieda ta' 35% fl-AUC ta' empagliflozin. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

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

Studji ta' interazzjoni li saru fuq voluntieri b'saħħithom jissuġerixxu li l-farmakokinetiċi ta' empagliflozin ma kinux influwenzati bl-ġhoti kongunt ta' metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide u hydrochlorothiazide.

#### Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

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

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

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

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' empagliflozin f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew li empagliflozin jgħaddi mis-sekonda waqt l-aħħar perijodu tat-tqala f'ammonti limitati ħafna imma ma jindikawx effetti diretti jew indiretti li jistgħu jkunu ta' ħsara fir-rigward ta' żvilupp embrijoniku bikri. Madanakollu, studji f'annimali wrew effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Bħala mizura ta' prekawzjoni hu preferribli li Jardiance ma jintużax fil-perijodu tat-tqala.

### Treddigh

M'hemmx taġġir disponibbli dwar l-eliminazzjoni ta' empagliflozin fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika disponibbli mill-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' empagliflozin fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li għadha titwieled u ftit akbar ma jistax jiġi eskluż. Jardiance m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar il-fertilità fil-bniedem b'Jardiance. Studji fuq l-annimali ma jurux effetti diretti jew indiretti li jagħmlu ħsara fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Jardiance għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti għandhom jiġu avżati biex jieħdu l-prekawzjonijiet sabiex tiġi evitata l-ipoglicemija waqt is-sewqan jew t-thaddim ta' magni, b'mod partikolari meta Jardiance jintuża flimkien ma' sulphonylurea u/jew l-insulina.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Total ta' 13,076 pazjent b'dijabete ta' tip 2 kienu inklużi fl-istudji kliniċi sabiex tiġi evalwata s-sigurtà ta' empagliflozin. 2,856 pazjent irċevew empagliflozin 10 mg u 3,738 pazjent irċevew empagliflozin

25 mg għal tal-anqas 24 ġimgha u 601 jew 881 pazjent għal tal-anqas 76 ġimgha, jew wahdu jew flimkien ma' metformin, sulphonylurea, pioglitazone, impedituri ta' DPP-4, jew insulina.

F'5 provi li damu sejrjn għal bejn 18-il ġimgha sa 24 ġimghat bil-plaċebo bħala kontroll, 2,971 pazjent kienu inklużi li minnhom 995 kienu trattati bi plaċebo u 1,976 b'empagliflozin. L-inċidenza globali osservata ta' każijiet avversi f'pazjenti kkurati b'empagliflozin kienet simili għal plaċebo. L-aktar reazzjoni avversa komuni rapportata kienet l-ipoglicemija meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina (ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula).

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati skont is-sistema tal-organi u t-termini ppreferuti MedDRA rrapportati f'pazjenti li rċievew empagliflozin fi studji fejn plaċebo intuża bħala kontroll huma pprezentati fit-tabella ta' taht (ara tabella 1).

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

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rapportati fi studji bi plaċebo bħala kontroll.

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Rari</b>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Monilijasi vaginali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra <sup>a</sup> Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju <sup>a</sup>		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina) <sup>a</sup>			Ketoacidosi Dijabetika <sup>* b</sup>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		Ħakk (generalizzat)		
<i>Disturbi vaskulari</i>			Żvojtjar tal-volum <sup>a</sup>	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mgħodija ta' urina	Disurja	

<sup>a</sup>ara sottosezzjonijiet hawn isfel għal aktar taġħrif

<sup>b</sup>derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

\* ara sezzjoni 4.4

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

##### Ipoglicemija

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

##### Ipoglicemija minuri

Il-frekwenza ta' pazjenti b'ipoglicemija minuri kienet simili għal empagliflozin u plaċebo bħala monoterapija, b'metformin bħala terapija agġuntiva, u pioglitazone bħala terapija agġuntiva bi jew mingħajr metformin. Żieda fil-frekwenza kienet innutata meta mogħti bħala terapija addizzjonali ma' metformin u sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, plaċebo: 8.4%) u bħala terapija addizzjonali għal insulina bi jew mingħajr metformin u bi jew mingħajr sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5%, empagliflozin 25 mg: 27.1%, plaċebo: 20.6 waqt l-ewwel 18-il ġimgha



ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 36.1%, empagliflozin 25 mg: 34.8%, placebo 35.3% fuq prova ta' 78 ġimgħa).

#### *Ipoglicemija maġġuri (ipoglicemija li teħtieġ l-ġħajnuna)*

L-ebda żieda f'ipoglicemija maġġuri ma kienet osservata b'empagliflozin meta mqabbel mal-placebo bħala monoterapija, bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u sulfonylurea, u bħala terapija aġġuntiva ma' pioglitazone bi jew mingħajr metformin. Żieda fil-frekwenza kienet osservata meta mogħti bħala terapija aġġuntiva mal-insulina bi jew mingħajr metformin u bi jew mingħajr sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo: 0% waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo 0% fuq prova ta' 78 ġimgħa).

#### *Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra<sup>d</sup>*

Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali oħra kienu rapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.1%, empagliflozin 25 mg 3.7%) meta mqabbel ma' placebo (0.9%). Dawn l-infezzjonijiet kienu rapportati bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo, u d-differenza fil-frekwenza kienet inqas komuni fl-irġiel. L-infezzjonijiet fil-passaġġ ġenitali kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità.

#### *Żieda fil-mġħodija tal-awrina*

Żieda fil-mġħodija tal-awrina (li jinkludi t-termini mfissra minn qabel ta' pollakijurja, polijurja u nokturja) kienu osservati bi frekwenza oghla f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.4%, empagliflozin 25 mg: 3.2%) meta mqabbel ma' placebo (1.0%). Iz-żieda fil-mġħodija tal-awrina kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet simili għal placebo u empagliflozin (<1%)

#### *Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju*

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bħala avveniment avvers kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin 25 mg u placebo (7.6%) u oghla f'pazjenti trattati b'empagliflozin 10 mg (9.3%). Bħal fil-każ ta' placebo, infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar għal empagliflozin f'pazjenti bi storja medika ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikorrenti tal-passaġġ urinarju. L-intensità (ħafifa, moderata, severa) ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin u placebo. L-infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo, u ma kienx hemm differenza fl-irġiel.

#### *Żvojtjar tal-volum<sup>d</sup>*

Il-frekwenza globali ta' żvojtjar tal-volum (li jinkludi termini mfissra minn qabel ta' pressjoni tad-demmi (ambulatorja) mnaqqsa, pressjoni tad-demmi sistolika mnaqqsa, dieidratazzjoni, pressjoni baxxa, ipovolemja, pressjoni baxxa meta tqum minn pożizzjoni ta' serħan u sinkope) kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.5%, empagliflozin 25 mg: 0.3%) u placebo (0.3%). Il-frekwenza ta' żvojtjar tal-volum kienet oghla f'pazjenti li għandhom 75 sena jew akbar ittrattati b'empagliflozin 10 mg (2.3%) jew empagliflozin 25 mg (4.4%) meta mqabbla ma' placebo (2.1%).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi

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

### Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jinbeda kif jixraq skont l-istat kliniku tal-pazjent. It-tneħħija ta' empagliflozin bl-emodijalisi ma gietx studjata.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Mediċini oħra li jbaħxu l-glukosju fid-demm, li jeskludu insulini, Kodiċi ATC: A10BX12

### Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

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

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

## Effikaċja klinika u sigurtà

B'kollox 11,250 pazjent b'dijabete ta' tip 2 kienu trattati f'10 studji kliniċi double-blind, ikkontrollati bi placebo u b'mod attiv, li minnhom 7,015 hađu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,021-il pazjent; empagliflozin 25 mg: 3,994 pazjent). Erba' studji kellhom tul ta' kura ta' 24 ġimgha; estensjonijiet ta' dawk l-istudji u oħrajn kellhom fihom pazjenti esposti għal empagliflozin għal sa 102 ġimghat.

It-trattament ta' empagliflozin bhala monoterapija u flimkien ma' metformin, pioglitazone, sulphonylurea, impedituri DPP-4, u insulina wasslu għal titjib klinikament rilevanti fl-HbA1c, il-glukosju fil-plażma waqt sawm (FPG -Fasting Plasma Glucose), il-piż tal-ġisem u l-pessjoni tad-demmi sistolika u diastolika. L-ġhoti ta' empagliflozin 25 mg irriżulta fi proporzjon oghla ta' pazjenti li jiksbu l-mira ta' HbA1c ta' inqas minn 7% u inqas pazjenti li jkunu jehtieġu salvataġġ glicemiku għal empagliflozin 10 g u placebo. Linja bażi oghla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA1c.

### Monoterapija

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bhala monoterapija ġew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo u b'mod attiv li dam 24 ġimgha f'pazjenti li qatt ma kienu hađu kura qabel. It-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti ( $p < 0.0001$ ) f'HbA1c meta mqabbel ma' placebo (tabella 2) u tnaqqis klinikament validu fil-FBG.

F'analizi speċifikata minn qabel ta' pazjenti ( $N=201$ ) b'linja bażi ta' HbA1c  $\geq 8.5\%$ , it-trattament irriżulta fi tnaqqis f'HbA1c mil-linja bażi ta' -1.44 għal empagliflozin 10 mg, -1.43% għal empagliflozin 25 mg, -1.04% għal sitagliptin, u f'zieda ta' 0.01% għal placebo.

Fl-estensjoni ta' dan l-istudju double-blind ikkontrollata bi placebo, tnaqqis f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pessjoni tad-demmi kienu sostnuti sa Ġimgha 52.

Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja għal empagliflozin bhala monoterapija fi studju ta' 24 ġimgha kkontrollat bi placebo<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Linja bażi (medja)	7.91	7.87	7.86	7.85
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	0.08	-0.66	-0.78	-0.66
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.74* (-0.90, -0.57)	-0.85* (-1.01, -0.69)	-0.73 (-0.88, -0.59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c &lt;7% b'linja bażi HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>	12.0	35.3	43.6	37.5
N	228	224	224	223
<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>				
Linja bażi (medja)	78.23	78.35	77.80	79.31
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.33	-2.26	-2.48	0.18
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-1.93* (-2.48, -1.38)	-2.15* (-2.70, -1.60)	0.52 (-0.04, 1.00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Linja bażi (medja)	130.4	133.0	129.9	132.5
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.3	-2.9	-3.7	0.5
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-2.6* (-5.2, -0.0)	-3.4* (-6.0, -0.9)	0.8 (-1.4, 3.1) <sup>3</sup>

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

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

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

<sup>3</sup> 95% CI

<sup>4</sup> LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċensurati

\* valur p < 0.0001

#### Terapija ta' kombinazzjoni

##### Empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal metformin, sulphonylurea, pioglitazone

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

Fl-estensjoni ta' dawn l-istudji double-blind u kkontrollata bi placebo, tnaqqis f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demem kienu sostnuti sa Ġimgha 52.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja fi studju ta' 24 ġimgha kkontrollat bi placebo<sup>a</sup>

<b>Terapija aġġuntiva għal metformin</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Linja bażi (medja)	7.90	7.94	7.86
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.13	-0.70	-0.77
Differenza mill-placebo <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 &lt;7% b'linja bażi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12.5	37.7	38.7
N	207	217	213
<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>			
Linja bażi (medja)	79.73	81.59	82.21
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.45	-2.08	-2.46
Differenza mill-placebo <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 bażi (medja)	128.6	129.6	130.0
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.4	-4.5	-5.2
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
<b>Terapija aġġuntiva għal metformin u sulphonylurea</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Linja bażi (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.17	-0.82	-0.77
Differenza mill-placebo <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 &lt;7% b'linja bażi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216

<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>			
Linja bażi (medja)	76.23	77.08	77.50
Bidla mil-linja bażi <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 bażi (medja)	128.8	128.7	129.3
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-1.4	-4.1	-3.5
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)
<b>Terapija aġġuntiva għal pioglitazone +/- metformin</b>			
	Plaċebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Linja bażi (medja)	8.16	8.07	8.06
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.11	-0.59	-0.72
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.48* (-0.69, -0.27)	-0.61* (-0.82, -0.40)
N	155	151	160
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c &lt;7% b'linja bażi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	7.7	24	30
N	165	165	168
<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>			
Linja bażi (medja)	78.1	77.97	78.93
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	0.34	-1.62	-1.47
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-1.95* (-2.64, -1.27)	-1.81* (-2.49, -1.13)
N	165	165	168
<b>SBP (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Linja bażi (medja)	125.7	126.5	126
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	0.7	-3.1	-4.0
Differenza mill-plaċebo <sup>1</sup> (95% CI)		-3.9 (-6.23, -1.50)	-4.7 (-7.08, -2.37)

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

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

<sup>2</sup> Mhux 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

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

Fi studju li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 25 mg ma' glimepiride (sa 4 mg kuljum) f'pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat li qeghdin fuq metformin biss, it-trattament b'empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis superjuri f'HbA1c (Tabella 4), 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-demmu u proporzjon statistikament sinifikanti aktar baxx f'pazjenti b'kazijiet ipoglicemiċi meta mqabbla ma' glimepiride (2,5% għal empagliflozin, 24,2% għal glimepiride, p<0.0001).

Tabella 4: Rizultati ta' effikaċja wara 104 ġimghat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabel empagliflozin ma' glimepiride bhala 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 bażi (medja)	7.92	7.92
Bidla mil-linja bażi <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 bażi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	33.6	30.9
N	765	780
<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>		
Linja bażi (medja)	82.52	83.03
Bidla mil-linja bażi <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>2</sup></b>		
Linja bażi (medja)	133.4	133.5
Bidla mil-linja bażi <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' analiżi sħiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet imexxija 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-għoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

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

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

<sup>2</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 bhala terapija addizzjonali mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum*

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

F'Ġimgha 18, empagliflozin ġab titjib statistikament sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-placebo (Tabella 5).

Fil-Ġimgha 52, it-trattament b'empagliflozin irrizulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti f'HbA1c u għajjnuna għall-insulina meta mqabbel ma' placebo u tnaqqis fl-FPG u l-piż tal-ġisem.

Tabella 5: Rizultati ta' effikaċja fit-18 u 52 ġimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bhala terapija addizzjonali ma' doži mogħtija diversi drabi kuljum ta' insulina bi jew mingħajr metformin

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) f'Ġimgha 18</b>			
Linja baži (medja)	8.33	8.39	8.29
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	-0.50	-0.94	-1.02
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) f'Ġimgha 52<sup>2</sup></b>			
Linja baži (medja)	8.25	8.40	8.37
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	-0.81	-1.18	-1.27
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.38*** (-0.62, -0.13)	-0.46* (-0.70, -0.22)
N	113	118	118
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c &lt;7% b'linja baži ta' HbA1c ≥7% f'ġimgha 52</b>			
	26.5	39.8	45.8
N	115	118	117
<b>Doża tal-insulina (IU/jum) f'Ġimgha 52<sup>2</sup></b>			
Linja baži (medja)	89.94	88.57	90.38
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	10.16	1.33	-1.06
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-8.83# (-15.69, -1.97)	-11.22** (-18.09, -4.36)
N	115	119	118
<b>Piż tal-Ġisem (kg) f'Ġimgha 52<sup>2</sup></b>			
Linja baži (medja)	96.34	96.47	95.37
Bidla mil-linja baži <sup>1</sup>	0.44	-1.95	-2.04
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-2.39* (-3.54, -1.24)	-2.48* (-3.63, -1.33)

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

<sup>2</sup> Ġimgha 19-40: programm ta' kura biex jiġu stabbiliti miri għall-aġġustament tad-doża ta' insulina sabiex jintlaħqu livelli definiti minn qabel ta' livelli ta' glukosju fil-mira (qabel ikla <100 mg/dl (5.5 mmol/l), wara l-ikla <140 mg/dl (7.8 mmol/l))

\* valur p <0.0001

\*\* valur p = 0.0003

\*\*\* valur p = 0.0005

# valur p = 0.0040

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

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

F'ġimgha 18, empagliflozin ġab titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c (Tabella 6).

Fil-Ġimgha 78, it-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti f'HbA1c u għajjnuna għall-insulina meta mqabbel ma' placebo. Barra minn hekk, empagliflozin irriżulta fi tnaqqis fl-FPG, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demem.

Tabella 6: Rizultati ta' effikaċja fit-18 u 78 ġimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bhala terapija aġġuntiva għal insulina bażali bi jew mingħajr metformin jew sulphonylurea<sup>a</sup>.

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) f'Ġimgha 18</b>			
Linja bażi (medja)	8.10	8.26	8.34
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.01	-0.57	-0.71
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.56* (-0.78, -0.33)	-0.70* (-0.93, -0.47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) f'Ġimgha 78</b>			
Linja bażi (medja)	8.09	8.27	8.29
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.02	-0.48	-0.64
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-0.46* (-0.73, -0.19)	-0.62* (-0.90, -0.34)
N	112	127	110
<b>Doża tal-insulina bażali (IU/jum) f'Ġimgha 78</b>			
Linja bażi (medja)	47.84	45.13	48.43
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	5.45	-1.21	-0.47
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (97.5% CI)		-6.66** (-11.56, -1.77)	-5.92** (-11.00, -0.85)

\*Sett ta' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) - Completers fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet miġjuba l-quddiem (LOCF) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

<sup>1</sup>medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

\* valur p <0.0001

\*\* valur p <0.025

*Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, 52 ġimgha b'dejta kkontollata bi placebo*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bhala terapija addizzjonali għal terapija antidijabetika ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimgha. It-trattament b'empagliflozin wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti ta' HbA1c (Tabella 7) u titjib klinikament validu fil-FBG meta mqabbel ma' placebo f'Ġimgha 24. It-titjib f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pessjoni tad-demem kien sostnut għal 52 ġimgha.



Tabella 7: Riżultati wara 24 ġimgha fi studju kkontrolla bi placebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 b'indeboliment tal-kliwi\*

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR $\geq 60$ sa $< 90$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup>			eGFR $\geq 45$ sa $< 60$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Linja bażi (medja)	8.09	8.02	7.96	8.08	8.12
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	0.06	-0.46	-0.63	-0.08	-0.54
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-0.52* (-0.72, -0.32)	-0.68* (-0.88, -0.49)		-0.46 (-0.66, -0.27)
N	89	94	91	84	86
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c &lt;7% b'linja bażi HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>					
	6.7	17.0	24.2	10.7	15.1
N	95	98	97	89	91
<b>Piż tal-Ġisem (kg)<sup>2</sup></b>					
Linja bażi (medja)	86.00	92.05	88.06	83.20	84.90
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	-0.33	-1.76	-2.33	-0.25	-0.98
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-1.43 (-2.09, -0.77)	-2.00 (-2.66, -1.34)		-0.74 (-1.50, -0.03)
N	95	98	97	89	91
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Linja bażi (medja)	134.69	137.37	133.68	137.29	135.04
Bidla mil-linja bażi <sup>1</sup>	0.65	-2.92	-4.47	0.37	-5.69
Differenza mill-placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-3.57 (-6.86, -0.29)	-5.12 (-8.41, -1.82)		-6.07 (-9.79, -2.34)

\* Sett ta' analiżi shiha (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet imexxija 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ġhoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

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

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

\* p<0.0001

### Riskju kardjovaskulari

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

### Glukosju fil-plażma fi stat sajjem

F'erba' studji bil-placebo bhala kontroll, it-ttrattament b' empagliflozin bhala monoterapija jew terapija addizzjonali għal ma' metformin, pioglitazone, jew metformin flimkien ma' sulfonilurea irriżulta f'bidliet medji mil-linja bażi fl-FPG ta' -20.5 mg/dl [-1.14 mmol/L] għal empagliflozin 10 mg u -23.2 mg/dl [-1.29 mmol/L] għal empagliflozin 25 mg meta mqabbla mal-placebo (7.4 mg/dl [0.41 mmol/l]). Dan l-effett kien osservat wara 24 ġimgha u mantenut għal 76 ġimgha.

### Glukosju sagħtejn wara ikla

It-ttrattament b' empagliflozin bhala terapija addizzjonali għal metformin jew metformin u sulfonilurea rriżulta fi tnaqqis klinikament validu fil-livell ta' glukosju sagħtejn wara ikla (test ta' tolleranza ta' ikla) wara 24 ġimgha (terapija addizzjonali għal metformin: placebo +5.9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46.0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44.6 mg mg/dl, terapija addizzjonali għal metformin u

sulphonylurea: placebo -2.3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35.7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36.6 mg/dl).

### Pazjenti b'linja bazi gholja ta' HbA1c >10%

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 3 studji ta' tliet fażijiet, it-trattament b'empagliflozin 25 mg open-label f'pazjenti b'iperglicemija severa (N=184, linja bazi medja ta' HbA1c 11.15%) irrizulta fi tnaqqis klinikament validu f'HbA1c mil-linja bazi ta' 3.27% fil-gimgha 24; ebda gruppi ta' placebo jew empagliflozin 10 mg ma kienu inkluzi f'dawn l-istudji.

### Piz tal-gisem

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi placebo, it-trattament b'empagliflozin irrizulta fi tnaqqis fil-piz tal-gisem (-0.24 kg ghal placebo, -2.04 kg ghal empagliflozin 10 mg u -2.26 kg ghal empagliflozin 25 mg) f'gimgha 24 li kienet miżmuma sa gimgha 52 (-0.16 kg ghal placebo, -1.96 kg ghal empagliflozin 10 mg u -2.25 kg ghal empagliflozin 25 mg).

### Pressjoni tad-demmm

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin ġew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo ghal perijodu ta' 12-il gimgha f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demmm gholja fuq antidiyabetiku differenti u sa 2 terapiji li jaġixxu kontra l-pressjoni gholja. Trattament b'empagliflozin darba kuljum irrizulta f'titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c, u l-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika medja fuq 24 siegħa kif stabbilit b'monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demmm (Tabella 8). Trattament b'empagliflozin ipprova tnaqqis f'SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqieghda.

Tabella 8: Rizultati ta' effikaċja wara 12-il gimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demmm mhix ikkontrollata<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) f'Gimgha12<sup>1</sup></b>			
Linja bazi (medja)	7.90	7.87	7.92
Bidla mil-linja bazi <sup>2</sup>	0.03	-0.59	-0.62
Differenza mill-placebo <sup>2</sup> (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
<b>SBP fuq 24 siegħa f'Gimgha12<sup>3</sup></b>			
Linja bazi (medja)	131.72	131.34	131.18
Bidla mil-linja bazi <sup>4</sup>	0.48	-2.95	-3.68
Differenza mill-placebo <sup>4</sup> (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
<b>DBP fuq 24 siegħa f'Gimgha12<sup>3</sup></b>			
Linja bazi (medja)	75.16	75.13	74.64
Bidla mil-linja bazi <sup>5</sup>	0.32	-1.04	-1.40
Differenza mill-placebo <sup>5</sup> (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

<sup>a</sup> Sett ta' analizi shiħa (FAS)

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

<sup>2</sup> Il-medja aġġustata ghal HbA1c tal-linja bazi, eGFR tal-linja bazi, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni gholja

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

<sup>4</sup> Il-medja aġġustata ghal SBP tal-linja bazi, HbA1c tal-linja bazi, eGFR tal-linja bazi, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni gholja

<sup>5</sup> Il-medja aġġustata ghal DBP tal-linja bazi, HbA1c tal-linja bazi, eGFR tal-linja bazi, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni gholja

\* valur p <0.0001

\*\* valur p <0.001

F'analizi speċifikata minn qabel fejn ingabru r-rizultati ta' 4 studji bi placebo bħala kontroll, it-trattament b'empagliflozin irrizulta fi tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) meta mqabbel ma' placebo (-0.5 mmHg) u fil-pressjoni diastolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2.0 mmHg) meta mqabbel ma' placebo (-0.5 mmHg) f'gimgha 24 li kienu matenuti sa gimgha 52.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligi li jiġu pprezentati rizultati tal-istudji b'Jardiance f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika b'dijabete ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

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

L-għoti ta' empagliflozin 25 mg wara teħid ta' ikla b'ħafna xaħam u ħafna kaloriji rrizulta f'esponiment ftit aktar baxx; l-AUC naqas b'madwar 16% u  $C_{max}$  b'madwar 37% meta mqabbel mal-kondizzjoni tas-sawm. L-effett osservat tal-ikel fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin ma kienx ikkondidrat klinikament rilevanti u empagliflozin jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru.

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Ma ġewx osservati metaboliti prinċipali ta' empagliflozin fil-plażma tal-bniedem u l-aktar metaboliti abundanti kienu tliet konjugati ta' glucuronide (2-, 3-, u 6-O glucuronide). L-esponiment sistemiku ta' kull metabolit kien inqas minn 10% tal-materjal kollu marbut mal-mediċina. Dejta *in vitro* tissuġerixxi li r-rota prinċipali ta' metabolizmu ta' empagliflozin fil-bniedem hi l-glukuronidazzjoni permezz ta' uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, u UGT1A9.

### Eliminazzjoni

Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmata li hi ta' 12.4 sigħat u t-tneħħija orali apparenti kienet ta' 10.6 l/siegha. Il-varjabilitajiet bejn individwu u iehor u dawk residwali għat-tneħħija orali ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B'dożagħ ta' darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss

ta' empagliflozin intlahqu sal-hames doża. B'mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazzjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, ġiet osservata fl-istadju fiss. Wara l-ġhotti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [<sup>14</sup>C] empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, madwar 96% tar-radjoattività marbuta mal-medicina ġiet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġġoranza ta' radjoattività marbuta mal-medicina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-medicina oriġinali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radjoattività marbuta mal-medicina li ġiet eliminata mill-urina kienet tal-medicina oriġinali mhux mibdula.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever (eGFR <30 - <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) u pazjenti b'falliment tal-kliewi/mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD - End Stage Renal Disease), l-AUC ta' empagliflozin żdied b'madwar 18%, 20%, 66% u 48%, rispettivament meta mqabbel 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% oghla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija apparenti ta' empagliflozin mehud mill-halq naqset bi tnaqqis f'eGFR li wassal għal zieda fl-esponiment tal-medicina.

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

#### *Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)*

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

#### *Razza*

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

#### *Anzjani.*

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

#### *Popolazzjoni pedjatriċi.*

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

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

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

Fi studji dwar it-tossicità li damu sejrini għal żmien twil f'annimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossicità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' empagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti

għal 10 darbiet id-doża klinika. Il-maġġoranza tat-tossiċità kienet marbuta ma' farmakoloġija sekondarja relatata ma' telf ta' glukosju urinarju u zbilanċi fl-elettroliti li jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fix-xaham tal-ġisem, zieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidratazzjoni, tnaqqis ta' glukosju fis-serum u židiet f'parametri oħra fis-serum li jirriflettu zieda fil-metaboliżmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopiċi li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliwi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esagerata fuq il-kliwi li giet osservata f'xi speċi kienet tinkludi twessigh tubulari, u mineralizzazzjoni tubulari u pelvika f'madwar 4 darbiet l-esponiment ta' AUC kliniku ta' empagliflozin marbuta mad-doża ta' 25 mg.

Empagliflozin mhux ġenotossiku.

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinoġenicità, empagliflozin ma ziedx l-inkidenza ta' tumuri f'firien nisa sal-oghla doża ta' 700 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal madwar 72 darba l-esponiment AUC massimu kliniku t'empagliflozin. F'firien irġiel, ġriehi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emangjomas) tal-għenqud limfatiku mesenteriku kienu osservati fl-oghla doži, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 26 darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Inkidenza oghla ta' tumuri fiċ-ċelluli interstizjali fit-testikoli kienet osservata fil-firien f'doża ta' 300 mg/kg/jum u iżjed, iżda mhux f'doża ta' 100 mg/kg/jum li tikkorrispondi għal madwar 18-il darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Dawn it-tumuri kienu komuni għal firien u x'aktarx mhux probabbli li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Empagliflozin ma ziedx l-inkidenza ta' tumuri fi ġrieden nisa sa doži ta' 1000 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal madwar 62 darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Empagliflozin induċa tumuri tal-kliwi fi ġrieden irġiel f'doża ta' 1000 mg/kg/jum, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorrispondi għal madwar 11-il darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Il-mod t'azzjoni ta' dawn it-tumuri huwa dipendenti fuq il-predisposizzjoni naturali tal-gurdien raġel għal patoloġija tal-kliwi u għal rotta tal-kliwi li mhix riflettiva għall-bniedem. It-tumuri renali fil-ġrieden irġiel huma kkonsidrati li mhumiex rilevanti għall-bniedem.

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

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Macrogol (400)  
Iron oxide yellow (E172)

**6.2 Inkompattibiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji perforati ta' doża waħda tal-PVC/aluminjuId-daqsijiet tal-pakkett huma ta' 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, u 100 x 1 pilloli miksija b'rita.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandu jittiehed meta jintrema**

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

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

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

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

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/14/930/010  
EU/1/14/930/011  
EU/1/14/930/012  
EU/1/14/930/013  
EU/1/14/930/014  
EU/1/14/930/015  
EU/1/14/930/016  
EU/1/14/930/017  
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Mejju 2014

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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



## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita  
Empagliflozin

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

Kull pillola fiha 10 mg empagliflozin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fiha lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 x 1 pilloli miksija b'rita  
10 x 1 pilloli miksija b'rita  
14 x 1 pilloli miksija b'rita  
28 x 1 pillola miksija b'rita  
30 x 1 pillola miksija b'rita  
60 x 1 pillola miksija b'rita  
70 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

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

EU/1/14/930/010 7 pilloli  
EU/1/14/930/011 10 pilloli  
EU/1/14/930/012 14-il pillola  
EU/1/14/930/013 28 pillola  
EU/1/14/930/014 30 pillola  
EU/1/14/930/015 60 pillola  
EU/1/14/930/016 70 pillola  
EU/1/14/930/017 90 pillola  
EU/1/14/930/018 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jardiance 10 mg

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

**Folji (perforati)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jardiance 10 mg pilloli  
Empagliflozin

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

Boehringer Ingelheim

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita  
Empagliflozin

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

Kull pillola fiha 25 mg ta' empagliflozin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fiha lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 x 1 pilloli miksija b'rita  
10 x 1 pilloli miksija b'rita  
14 x 1 pilloli miksija b'rita  
28 x 1 pillola miksija b'rita  
30 x 1 pillola miksija b'rita  
60 x 1 pillola miksija b'rita  
70 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

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

EU/1/14/930/001 7 pilloli  
EU/1/14/930/002 10 pilloli  
EU/1/14/930/003 14 pilloli  
EU/1/14/930/004 28 pilloli  
EU/1/14/930/005 30 pilloli  
EU/1/14/930/006 60 pilloli  
EU/1/14/930/007 70 pilloli  
EU/1/14/930/008 90 pilloli  
EU/1/14/930/009 100 pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jardiance 25 mg



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

**Folji (perforati)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jardiance 25 mg pilloli  
Empagliflozin

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

Boehringer Ingelheim

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita**

**Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita**

empagliflozin

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, infermiera, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'humiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

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

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

Jardiance fih is-sustanza attiva empagliflozin li taħdem billi timblokka proteina fil-kliwi li tissejjaħ kotrasportatur 2 tas-sodju-glukożju (SGLT2). SGLT2 jipprevjeni l-glukożju milli jiġi eliminat fl-awrina billi jassorbi l-glukożju għal ġol-fluss tad-demmm waqt li d-demmm qed jiġi ffiltrat fil-kliwi. Billi timblokka din il-proteina, il-mediċina telimina l-glukożju (zokkor fid-demmm), permezz tal-awrina u b'hekk il-livelli ta' glukożju, li jkunu għoljin wisq minħabba d-dijabete ta' tip 2 tiegħek, jonqsu.

It-tabib tiegħek ippreskriva din il-mediċina sabiex jgħin iz-zokkor fid-demmm tiegħek jonqos.

- Jardiance jintuża biex jitratta pazjenti adulti b'dijabete ta' tip 2 (18-il sena u aktar) li ma tistax tiġi kkontrollata bid-dieta u l-eżerċizzju biss.
- Jardiance jista' jintuża mingħajr mediċini oħra f'pazjenti li ma jistgħux jiehdu metformin (mediċina oħra tad-dijabete).
- Jardiance jista' jintuża wkoll ma' mediċini oħra. Dawn jistgħu jkunu mediċini li jittiehdu mill-halq jew insulina li tittiehed b'injezzjoni.

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

X'inhu d-dijabete ta' tip 2?

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

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Jardiance

### Tihux Jardiance

- jekk inti allergiku għal empagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk għandek "dijabete ta' tip 1". Din it-tip generalment tibda meta tkun għadek żgħir u l-gisem tiegħek ma jipproduċix insulina.
- jekk tesperjenza telf ta' piż malajr, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, ugiġh fl-istonku, ikollok hafna għatx, in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nghan u gheja mhux tas-solut, in-nifs jinxtamm helu, toghma helwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidosi dijabetika" – problema li tista' tiżviluppa bid-dijabete minhabba ż-zieda fil-livelli ta' "korpi ketonici" fl-awrina jew fid-demem tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidosi dijabetika jista' jizdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew b'żonn ikbar ta' insulina minhabba kirurġija maġġuri jew mard serju.
- jekk għandek problemi serji bil-kliewi - it-tabib tiegħek għandu mnejn jgħidlek tiehu medicina differenti.
- jekk għandek 75 sena jew aktar, minhabba li ż-zieda fl-eliminazzjoni tal-awrina minhabba l-medicina tista' taffettwa l-bilanċ tal-fluwidi f'gismek u żżid ir-riskju ta' deidratazzjoni. Sinjali possibbli huma elenkati f'sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli" taht "deidratazzjoni".
- jekk għandek 85 sena jew aktar m'għandekx tibda tiehu Jardiance.
- jekk thossok ma tiflaħx, ikollok dijarea jew id-deni, jew jekk m'intix kapaċi tiekol jew tixrob. Dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jikkagunaw deidratazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek tieqaf tiehu Jardiance sakemm tirkupra sabiex tevita li ttitlef wisq fluwidu tal-gisem.
- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliewi jew tal-passaġġ urinarju bid-deni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Jardiance sakemm tirkupra.

### Glukosju fl-urina

Minhabba l-mod ta' kif taħdem din il-medicina, l-urina tiegħek ser tirrizulta pożittiva għaz-zokkor waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

### Tfal u adolexxenti

Jardiance mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taht it-18-il sena għax ma gietx studjata f'dawn il-pazjenti.

### Medicini oħra u Jardiance

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiehu xi medicina li tneħhi l-ilma mill-gisem tiegħek (dijuretiku). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Jardiance. Sinjali possibbli li tkun qed ttitlef hafna fluwidu mill-gisem tiegħek huma elenkati f'sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'.
- Jekk qed tiehu medicini oħra li jnaqqsu l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek bħall-insulina jew medicina ta' tip "sulphonylurea". It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doża ta' dawn il-medicini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demem baxxi wisq (ipoglicemija).

### Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parit tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Tużax Jardiance jekk inti tqila. Mhux magħruf jekk Jardiance jikkagunax hsara lit-tarbija li għadha ma twelditx. Tużax Jardiance jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk Jardiance jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jardiance għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

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

## **Jardiance fih lactose.**

Jardiance fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

## **3. Kif għandek tieħu Jardiance**

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

### **Kemm għandek tieħu**

- Id-doża tal-bidu hija ta' pillola waħda ta' 10 mg darba kuljum. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk għandux jgħolli d-doża għal 25 mg darba kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doża għal 10 mg darba kuljum jekk ikollok problemi bil-kliewi.
- It-tabib tiegħek ser jordnalk il-qawwa li hi tajba għalik. Tibdil id-doża tiegħek jekk it-tabib tiegħek ma qallekx biex tagħmel hekk.

### **Meta tieħu din il-mediċina**

- Ibla' l-pillola shiħa mal-ilma
- Tista' tieħu l-pillola mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Tista' tieħu l-pillola fi kwalunkwe hin tal-gurnata. Madanakollu, ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum Dan jgħinek tiftakar biex teħodha.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal Jardiance flimkien ma' mediċina oħra kontra d-dijabete. Ftakar biex tieħu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek.

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

### **Jekk tieħu Jardiance aktar milli suppost**

Jekk tkun hađt aktar Jardiance milli suppost, kellek lit-tabib tiegħek immedjament jew inkella mur l-isptar immedjament. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

### **Jekk tinsa tieħu Jardiance**

X'għandek tagħmel jekk tinsa tieħu l-pillola jiddependi minn kemm baqa' hin għad-doża li jmiss.

- Jekk ikun baqa' 12-il siegħa jew aktar sad-doża li jmiss, hu Jardiance hekk kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmiss tieħu fil-hin tas-soltu.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li ma hađtx. Imbagħad hu d-doża li jmiss tieħu fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

### **Jekk tieqaf tieħu Jardiance**

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

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

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

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

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

- zieda fil-livelli ta' "korpi ketaċonici" fl-awrina jew fid-demem tiegħek
- telf malajr fil-piż
- thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
- uġiġh fl-istonku
- ikollok hafna għatx
- in-nifs ikun mghaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- ngħas jew għeja mhux normali
- in-nifs jinxtamm helu, toġhma helwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq.

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

#### **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tinduna l-effetti sekundarji li ġejjin:**

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

Jekk tiehu Jardiance ma' medicina oħra li tista' tikkawża livell ta' z-zokkor fid-demem jaqa', bhal sulphonylurea jew insulina, ir-riskju li jkollok zokkor fid-demem baxx hu oghla. Is-sinjali livell ta' zokkor fid-demem baxx jistgħu jinkludu:

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

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

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

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

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

Htieġa urgenti biex tagħmel l-awrina jew tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jistgħu jkunu minhabba kif Jardiance jaħdem, iżda jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' infezzjoni fl-apparat urinarju, għalhekk jekk tinduna b'zieda f'sintomi bhal dawn, għandek ukoll tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

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

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

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

## **Effetti sekundarji ohra waqt li qed tiehu Jardiance:**

Komuni

- traxx jew infezzjoni genitali kkawżata minn fungi
- tghaddi aktar urina mis-soltu jew tehtiegħ li tghaddi aktar urina mis-soltu
- ħakk

Mhux komuni

- titqanzah jew ugiġh biex tbattal il-bużzieqa tal-awrina

## **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

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

## **5. Kif taħzen Jardiance**

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **Jardiance fih lactose.**

- Is-sustanza attiva hi empagliflozin
  - Kull pillola fiha 10 mg jew 25 mg empagliflozin.
- Is-sustanzi l-oħra huma
  - il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate (ara fl-aħħar ta' sezzjoni 2 taht "Jardiance fih il-lactose"), cellulose microcrystalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
  - kisi tal-pillola: hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, macrogol (400), iron oxide yellow (E172)

### **Kif jidher Jardiance u l-kontenut tal-pakkett**

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita huma tondi, safranin ċari, mzaqqin fuq żewġ naħat u bi xfar imċanfrin. Għandhom "S10" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli għandhom dijametru ta' 9.1 mm.

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita huma ovali safranin ċari u mzaqqin fuq żewġ naħat. Għandhom "S25" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma 11.1 ċm twal u għandhom wisgħa ta' 5.6 mm

Il-pilloli Jardiance jiġu f'folji tal-PVC/aluminju perforati u f'doża waħda. Id-daqsijiet tal-pakkett huma ta' 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, u 100 x 1 ta' pilloli miksija b'rita.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

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



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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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